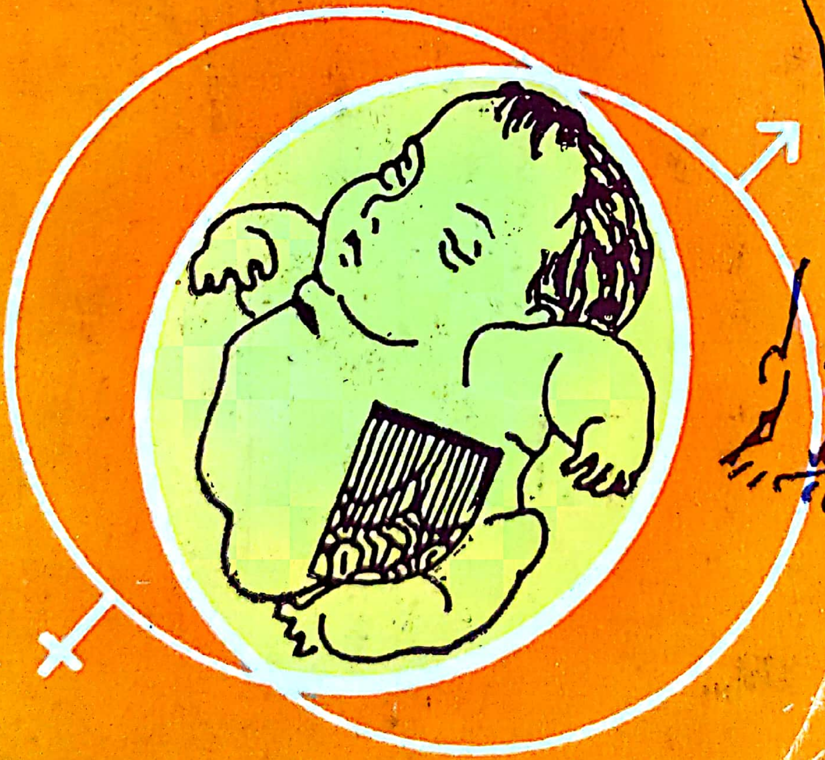
MIRCEA IFRIM V. SĂLĂGEAN ION VINȚI

riscul malformativ în reproducerea umană

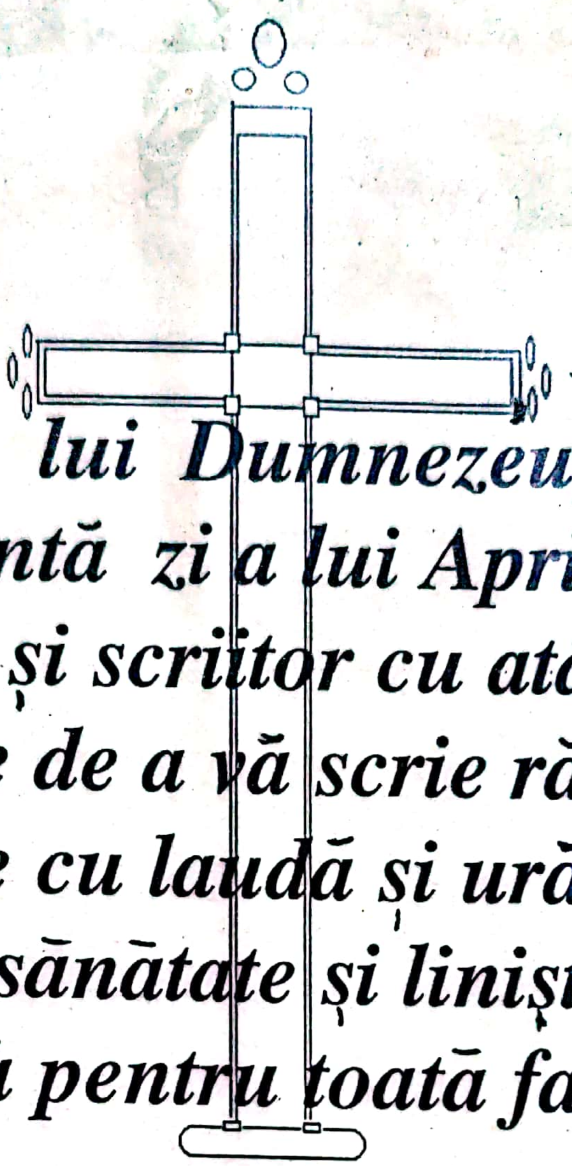




EDITURA MEDICALĂ

Monografia „RISCUL MALFORMATIV ÎN REPRODUCEREA UMANĂ", realizată prin colaborarea a doi obstetricieni și a unui anatomist, oferă o informare în teratologie și în practica profilactică a riscului malformativ, informare absolut necesară ca urmare a dezvoltării impetuoase a geneticii umane și comparate, a eredopatologiei, a amplificării numărului de factori anormogenetici, care au generat un nou domeniu al medicinii — patologia prenatală.

Cartea — prima de acest fel în literatura medicală românească —, prezintă un deosebit interes pentru întreaga problemă a controlului biologic al fertilității și natalității, precum și pentru asistența curativo-profilactică a acestor malformații, oferind specialiștilor și medicilor în general, posibilitatea ca prin datele furnizate, să se poată ajunge printr-o igienizare profilactică la limitarea cît mai mare a riscului malformativ în reproducerea umană.



Cu voia lui Dumnezeu, în această Sfântă zi a lui Aprilie mă aflu sol și scriitor cu atâta însemnătate de a vă scrie răvaș de mulțumire cu laudă și urări de multă sănătate și liniște sufletească pentru toată familia .



HRISTOS A ÎNVIAT !

UN PASTE FERICIT!

UN PASTE FERICIT!


Paşte
Fericit!

DRAGI

COLABORATOARE

VĂ DORESC SINCER

SĂRBĂTORI

FERICITE!

de PAȘTE 2001

HRISTOS

A

ÎNVIAT!

M. IFRIM V. SĂLĂGEAN I. VINȚI

riscul malformativ în reproducerea umană

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI ● 1978

Prefață

Actualitatea reproducerii umane și complexitatea implicațiilor ei biologice, medicale și sociale sînt unanim recunoscute. La recenta conferință mondială a populației de la București a constituit problema centrală în jurul căreia s-au orînduit ca în jurul unei uriașe valențe, confruntările și în final concluziile referitoare la populațiile umane în prezent și în perspectivă.

Monografia despre „Riscul malformativ în reproducerea umană" tratează un aspect patologic al reproducerii, de un deosebit interes în asistența curativo-profilactică și în controlul biologic al fertilității și natalității.

În structura lucrării autorii au prezentat în primul capitol aspectele biologice, sociale și psiho-afective în profilaxia riscurilor reproducerii umane. Ne introduce astfel în principalele probleme, servind în acest fel ca o informare pregătitoare pentru abordarea expozitivă a malformațiilor. Trebuie subliniată, în tratarea acestui capitol introductiv, concepția complexă a fenomenelor reproducerii umane, în care se propune investigarea biologică și medicală, prin cunoașterea a ceea ce au numit fondul biologic al genitorilor, cadrul fizic social și fondul psihoafectiv al gestantei. Cu o deplină justificare se consideră participarea la această determinare a ginecologului, a obstetricianului cu o viziune modernă a propriei lui specialități, a medicului de medicină generală cu o informație mai cuprinzătoare decît o posedă în majoritatea cazurilor și a unui eredopatolog, obligatorie pentru formarea concluziilor profilactice ale riscului malformativ.

Expunerea analitică a malformațiilor mai frecvente este precedată de o binevenită prezentare orientativă a biologiei celulelor seminale, a fertilității și embriogenezei, necesară pentru înțelegerea de primă instanță a riscului și în unele cazuri a mecanismului de apariție a malformațiilor.

Adoptarea termenului generic de „sindrom malformativ" pentru a cuprinde totalitatea malformațiilor, atrage atenția asupra factorilor și condițiilor comune oricărui proces teratologic ; iar clasificarea lor după

agenții exogeni sau endogeni oferă criterii esențiale pentru diagnostic, prognostic și sfat prenupțial.

Ținînd seama de numărul considerabil al malformațiilor îndeosebi genetice, prezentarea lor analitică creează mari dificultăți de selectare, pentru că o expunere exhaustivă este o imposibilitate. Folosind și experiența lor personală autorii au reușit să rezolve favorabil această exigență, evitînd astfel inflația prin exces de informații.

De o deosebită utilitate este capitolul final consacrat sfaturilor genetice. Și în acest caz sînt trasate doar elementele orientative ale acestei operații dificile, subliniindu-se pe drept cuvînt exigența ei și marea responsabilitate a medicului care elaborează un sfat genetic. În această operație trebuie folosită o informație specializată, consultarea tratatelor și monografiilor de genetică umană, în care se pot găsi elementele de amănunt care definesc un cadru morbid.

O îndelungată familiarizare cu patologia malformativă care afluează spre Institutul de Endocrinologie îndeosebi în laboratorul de genetică ne îndreptățește să recomandăm monografia consacrată profilaxiei riscului malformativ, pentru calitatea deosebită a materialului informativ, pentru buna lui sistematizare, prin abordarea problemelor pe baza unei validate experiențe personale. Realizată prin colaborarea în echipă a doi ginecologi și obstetricieni cu un anatomist, monografia oferă în același timp o informare în teratologie și în practica profilactică a riscului malformativ.

O iconografie acordată la necesitățile textului și o bibliografie selectivă conferă noi parametri de apreciere. Va fi binevenită în biblioteca și pe masa de lucru a oricărui medic, de la generalist la specialiștii care sînt solicitați de patologia reproducerii și preocupați de înțelegerea acestor fenomene, care în normalitatea lor asigură continuitatea speciei umane.

ACAD. ȘT. M. MILCU

Tabla de materii

Contents

Содержание

Aspecte biologice, sociale și psiho-afective în profilaxia riscurilor reproducerii umane

În cadrul științelor medicale, timp îndelungat embriologia părea a fi izolată, fără legătură cu probleme majore ale ocrotirii sănătății. Această părere aparține însă trecutului. Cancerul, transplantele, imunitatea, regenerarea nu mai pot fi azi cercetate fără ajutorul embriologiei.

La noi în țară, Hotărîrile Congresului al XI-lea al Partidului Comunist Român au orientat cercetările embriologice în direcția îmbinării armonioase între fundamental și aplicativ. Un important domeniu de cercetare în această orientare a devenit astfel patologia prenatală.

Viața prenatală a ființei umane preocupă astăzi tot mai mult medicina profilactică, cît și cea curativă, iar importanța perioadei ontogenetice prenatale pentru viața postnatală este înțeleasă de un număr tot mai mare de biologi și medici, fapt ce impune sporirea importanței embriologiei atît în învățămîntul medical cît și în activitatea de cercetare.

Embriologia este necesar să se dezvolte avînd la bază o concepție interdisciplinară întrucît constituie un domeniu de graniță dintre anatomie, patologie prenatală, biochimie și obstetrică și ginecologie, fiind în măsură ca într-o asemenea viziune să elucideze multiplele aspecte ale reproducerii umane atît de importante pentru prosperitatea și progresul întregii omeniri.

Trebuie însă subliniat că aceste probleme au constituit încă din timpurile îndepărtate o preocupare pentru conducătorii de state, pentru economiști și filozofi. De obicei, preocupările erau orientate spre măsuri de stimulare sau de limitare a nașterilor.

Bunăoară în Imperiul Roman, conducătorii au făcut eforturi pentru a se mări numărul de nașteri. Din acea perioadă ne-a rămas legea de stimulare a natalității, formulată sub Augustus, în care există principii valabile în parte și azi.

Statul grec, avînd în organizarea lui socială, economică și administrativă — cetatea — cu capacitatea de cuprindere limitată, a obligat preconizarea unei limitări a natalității printr-o selecție, măsuri cuprinse în conceptul filozofic al lui Platon și Aristotel. În fiecare cetate se ținea însă o evidență a indicatorilor pentru a nu se ajunge la o denatalitate.

Spre sfîrșitul epocii feudale apar situații noi în economie și o cerere mărită a brațelor de muncă și astfel apare formulată părerea

că „forța statului stă în numărul supușilor săi". Acest curent pronatalist, prinde teren în Franța — sub Colbert, care schițează un program de sporire a populației, de stimulare a nașterilor. Acest concept este preluat și sub Napoleon, căci după multiplele războaie purtate, însoțite de pierderi de vieți omenești, se impunea creșterea natalității. În Constituția franceză din 1795, este consemnat că „tații și mamele familiilor cu copii sînt adevărați cetățeni și este just să onorăm în persoana lor, achitarea contribuției față de natură și societate".

Spre finele secolului al XVIII-lea și începutul secolului al XIX-lea, caracterizate prin revoluția industrială, care începea, apare teama unui spor prea mare de populație și riscul de șomaj, ajungîndu-se astfel la formularea ideilor malthusiene și apoi neomalthusiene.

Economistul englez Malthus — în formulările lui, deși bazate pe fapte de observație și cercetare, nu a putut să dea o explicație științifică fenomenelor demografice. Este clar că, rolul factorilor economici și sociali se manifestă complex și că trebuie să avem în vedere familia, cultura, morala, instituțiile juridice, convingerile politice și religioase, care condiționează psihologia individului și atitudinea lui față de reproducere.

În sînul unei colectivități au loc o serie de fenomene demografice care, modificînd în permanență numărul și structura colectivității, au preocupat societatea umană. Reproducerea populației, adică înlocuirea generațiilor care se sting, cu generațiile care se nasc, depinde de un complex de fenomene biologice, socio-economice și psiho-afective ca: nupțialitatea, fertilitatea, divorțialitatea, natalitatea, mortalitatea. Comportamentul demografic al unei colectivități nu poate fi interpretat și înțeles, decît corelat cu aceste fenomene complexe.

Elementul cel mai dinamic pentru obstetrician pînă acum era natalitatea, dar în concepția actuală obstetricianul-ginecolog trebuie să iasă mai des și mai mult din spital să surprindă și să cuprindă realitățile complexe de mediu. Este sigur că aceste realități determină natalitatea, fenomen pe care îl observăm zilnic, dar care reprezintă ultima etapă dintr-un lanț de secvențe biologice, care se desfășoară într-un cadru fizic social și pe un anumit fond psiho-afectiv.

Reproducerea umană în zilele și în colectivitățile noastre se desfășoară cu un procent mare de risc fetal și matern reprezentat prin: mortinatalitate — 1,4%; mortalitate infantilă precoce — 3%; imaturitate — sub 10%; subiecți cu dificultăți de adaptare psiho-motorie. Riscul malformativ și al anormogenezei în general grevează de asemenea sarcina și modifică demografic colectivitățile. Incidența malformațiilor pe care le constatăm încă la naștere, este în jur de 2%, multe dintre ele fiind incompatibile cu viața. Malformațiile constatate pînă la 10 ani se ridică la 5% din cazuri.

În același context, printre riscurile legate de reproducere citām avortul, nașterea prematură și mortalitatea maternă. Avortul trebuie considerat drept o abatere de la dezvoltarea normală a produsului de concepție cu repercusiuni atît asupra stării de sănătate a individului și colectivității cît și asupra echilibrului demografic.

În privința prematurității subliniem faptul că noul-născut prematur este handicapat fizic și psihic și adesea furnizează dependenți sociali.

Mortalitatea maternă, fenomen de maximă gravitate este în același timp un indicator care poate fi socotit revelator pentru valoarea acțiunilor obstetricale practicate într-o colectivitate. Mortalitatea maternă se află într-o relație de inversă proporționalitate cu nivelul cunoștințelor de specialitate, calificarea și numărul cadrelor, funcționalitatea instalațiilor spitalicești și educația publicului.

Tot în același cadru al patologiei reproducerii, mai trebuie menționată sterilitatea. Incidența ei la colectivitățile noastre este în jur de 10—12% și este necesar ca această categorie de oameni să profite de o terapie cît mai corectă întrucît o bună parte din cazuri pot fi rezolvate favorabil.

Reproducerea umană este condiționată de un complex multifactorial în cadrul căruia deosebim ca element principal tipul constituțional determinat geno- și fenotipic de mediul biologic și social.

Fondul biologic

Fără îndoială că starea de sănătate cu care o femeie își începe sarcina este extrem de importantă — faptul este bine cunoscut pentru întreg regnul animal. Fondul biologic este important și trebuie privit sub două aspecte :

— potențialul biologic al diferitelor aparate și sisteme — cu gradul lor de uzură ;

— încărcătura ereditară a cuplului cu semnificația ei.

Obstetricianul de azi cunoaște semnificația multor situații în care fondul biologic este alterat : cardiopatii, izoimunizări, infecții genitale, malformații genitale.

Experiența noastră arată că cel mai folositor moment este consultația prenupțială, cînd este oportun și putem să ne formulăm o imagine asupra stării de sănătate a cuplului, asupra încărcăturii ereditare și a orientării psiho-afective față de reproducere. Desigur că fondul biologic al femeii și gradul de uzură trebuie urmărit în toate etapele vieții, dar mai ales peripuberal, în perioada premaritală și apoi în cea maritală. De asemenea o atenție deosebită trebuie acordată consultației prenupțiale după nașterea unui copil anormal care pune problema riscului copilului următor. Conținutul nou al obstetricii impune supravegherea și asistența adolescentului. Adolescenta de azi, este femeia care se va reproduce mîine, care trebuie să se reproducă în condițiile și în momentul cel mai favorabil, dînd naștere la descendenți cu valoare biologică mare și cu toate trăsăturile bune ale antecesorilor. Experiența noastră acumulată în consultațiile de ginecologie infantilă, organizate înainte cu 15 ani, arată că supraveghind dezvoltarea morfologică, generală și corectînd tulburările peripuberale, putem limita riscurile în perioada de activitate genitală. Desigur că, deosebit de importantă este supravegherea și îndrumarea femeii gravide. Chiar în definiția

O.M.S.-ului se spunea că : „Ginecologia și obstetrica trebuie să se preocupe de a supraveghea sănătatea femeilor în cursul sarcinii, al nașterii și alăptării, să le învățăm să-și îngrijească copiii, să le ajutăm să nască copii normali.

În sens mai larg practica maternității trebuie extinsă la tinerii susceptibili de a deveni părinți, pentru a le ameliora starea de sănătate, pentru a-i ajuta să-și facă o idee corectă despre familie și rolul familiei în colectivitate. În cadrul ginecologiei, trebuie cuprinse toate măsurile care privesc aparatul genital feminin și funcția lui, punînd accent în permanență pe prevenirea îmbolnăvirilor și promovarea stării de sănătate".

În acest sens, problemele legate de comportarea adolescentului, sexualitate, oricît ar fi de delicate, trebuie să le abordăm și să nu le ocolim cu falsa pudoare de pînă acum.

Aprecierea fondului biologic în cadrul ocrotirii prenatale este și ea importantă și trebuie făcută cu tehnicitate mai bună. La noi în țară asistența prenatală este făcută încă de medicul de medicină generală, care nu este suficient instruit și nu participă cu tehnicitatea necesară la supraveghere.

Datele necesare privind fondul biologic al colectivităților pe care le-am cercetat, ne arată că acesta este bun, dar alterat printr-un grad de uzură, prin avorturi și antecedente obstetricale încărcate. Încărcătura ereditară a cuplurilor noastre o bănuim sau o dovedim doar printr-o cercetare tip „arbore genealogic". Pînă în prezent nu am depășit această fază pentru a o obiectiviza după o consultație genetică completată cu investigații de laborator. Aceste posibilități de cercetare trebuie organizate în cadrul unui laborator de genetică și eredopatologie.

La consultația prenupțială căutăm să ne facem o imagine asupra încărcăturii ereditare culegînd date asupra a 2—3 generații de antecesori. Cuplurile adeseori nu cunosc datele complete cu privire la antecesori, sau dacă le cunosc le trec sub tăcere din pudoare. Este necesar ca la aceste consultații, persoanele să vină cu datele din fișierul policlinicii de copii și de adulți, cu datele medicului de circumscripție. În felul acesta se poate face acum o preselecție a cazurilor care ar urma să fie cercetate de un laborator de genetică și de un eredopatolog. Este necesară instituirea specialității de medic eredo-patolog, iar învățămîntul medical să acorde ponderea adecvată pregătirii în acest domeniu.

Cadrul fizic social

Cadrul fizic social influențează în mod sigur reproducerea.

Se apreciază în literatura de specialitate că nu este obligatorie prezența unor boli, sau a unei infirmități ci faptul că în anumite condiții nefavorabile sarcina, nașterea și suplimentul de muncă necesar

JUDEȚUL .... FELUL MALFORMAȚIEI ....

MUNICIPIUL ....

UNITATEA SANITARĂ ....

FIȘA PENTRU MALFORMAȚII CONGENITALE *
(pentru născuți morți și născuți vii pînă la vîrsta de 14 ani)

I. DATE ASUPRA COPILULUI CU MALFORMAȚII CONGENITALE

Numele .... **Prenumele** .... **Data nașterii** ....

născut la termen (da, nu). Pentru cei imaturi : vîrsta sarcinii (în săptămîni) ....

Sexul .... **Greutatea la naștere** .... **Înălțimea** .... **Al cîtelea copil este cel malformat** .... **Condiții patologice privind nașterea (inclusiv intervențiile chirurgicale la naștere)** ....

....

....

....

....

Diagnosticul (descrierea amănunțită a malformației sau malformațiilor, eventual rezultatul autopsic) ....

....

....

....

....

....

Examene de laborator

Chimice ....

Imunologice ....

Genetice (proba Barr) ....

Grupa sanguină .... **Factorul Rh** ....

Histopatologice (piese luate și trimise spre examinare și rezultatul) ....

Alte examene și analize ....

....

....

....

* Fișa a fost elaborată de acad. B. Menkes și colab. și întregită de noi.

II. DATE ASUPRA PĂRINȚILOR

Mama Tata

Numele ....

Vîrsta ....

Domiciliul ....

Ocupația ....

Grupa sanguină ....

Factorul Rh ....

Alte analize (felul lor) ....

....

....

....

Dacă între soți există un grad de rudenie (da, nu) care ....

Cîți copii sînt în viață (din căsătoria actuală, din alte căsătorii) ....

Sexul copiilor în viață : M .... **F.** ....

Dacă și alți copii au prezentat malformații : (da, nu) ....

În caz afirmativ, ce fel de malformații ....

....

....

....

Cîte sarcini anterioare duse la termen a avut (din căsătoria actuală și din alte căsătorii) ....

....

....

....

Distanța între sarcinile duse la termen ....

Dacă a avut sarcini gemelare (da, nu) .... **cîte** ....

Nr. avorturi : spontane .... **provocate** ....

Nr. nașteri premature .... **Nr. născuți morți** ....

III. DATE PRIVIND ANTECEDENTELE PĂRINŢILOR ŞI ALE FAMILIILOR ACESTORA, LEGATE DE ANOMALIA CONSTATATĂ

Mama Tata

Mama Tata

Dacă în familiile părinţilor au fost observate cazuri de anomalii congenitale

Noxe eventuale la locul de muncă (felul lor)

Boli profesionale (felul lor)

Dacă în regiunea respectivă există pericol de iradiere (da, nu)

Dacă în regiunea de domiciliu există cazuri frecvente de malformaţii congenitale (da, nu)

IV. ANTECEDENTE PRIVIND VIAȚA MAMEI ÎN TIMPUL SARCINII

În primele trei luni .... după 3 luni

Viroze

Medicamente folosite în timpul sarcinii (inclusiv mijloace abortive)

Intoxicații

Iradieri

Hipovitaminoze și hipervitaminoze

Eventuale particularități ale regimului alimentar

Hipoxii

creşterii copilului are ca urmare o slăbire treptată a organismului femeii şi naşterea ulterioară a unor malformaţi.

Condiţiile de viaţă ale femeii influenţează naşterea prematură. Date consemnate de Garot — Franţa, arată că la pacientele cu naştere prematură, oboseala şi surmenajul sînt prezente la 33%, alimentaţia insuficientă la 30%, resurse insuficiente — 30%, locuinţă necorespunzătoare — 28%. Climatul familial este mai dificil de apreciat, pentru că el cuprinde munca femeii, locuinţa, gradul de cultură etc. Apreciind însă imaturitatea după aceste criterii, sînt semnalate fluctuaţii mari între 12—25% mortalitate perinatală.

Pornind de la aceste realităţi de cîţiva ani s-a instituit obligativitatea ca atunci cînd este luată în evidenţă o gravidă să se efectueze cu rigurozitate următoarele examinări :

— un examen clinic general amănunţit care să ateste starea generală de sănătate ;

— un examen ginecologic-obstetrical, care să consemneze modificări în morfologia genitală şi tulburări de corelaţie ;

— o informare asupra condiţiilor de mediu şi trai, a cadrului psiho-afectiv.

În acest context apreciem că este necesar în cazul în care un cuplu a născut un copil malformat să se facă o serie de investigaţii, conform fişelor anexate, în vederea aprecierii riscului malformativ pentru următoarea naştere.

Dintre factorii sociali a fost discutată şi relaţia dintre alimentaţie şi reproducere. Astfel, există argumente convingătoare, că raţia alimentară a femeii gravide trebuie să fie completă şi să cuprindă un aport substanţial de proteine. Raţia alimentară dezechilibrată are repercusiuni asupra evoluţiei sarcinii. În acest cadru trebuie avute în vedere şi tulburările de absorbţie şi asimilaţie digestive.

Tot în cadrul factorilor sociali cităm faptul că există o corelaţie convingătoare între şcolaritate, incidenţa avortului şi naşterea prematură. Astfel, naşterea prematură scade la o şcolaritate peste 8 clase, dar avortul creşte. Datele din literatură consemnează relaţia dintre fecunditate şi instruire — realizare profesională, în sensul că tinerii se căsătoresc mai tîrziu pentru că realizarea profesională produce o schimbare a normelor sociale. Pe de altă parte, pe măsură ce cuplul se „culturalizează", mentalitatea se modifică şi din tradiţională devine raţională şi programatică. Mobilitatea socială influenţează reproducerea pentru că impune o modificare a stilului de viaţă şi pentru că eforturile pentru realizarea profesională diminuează atenţia şi energia consacrată reproducerii.

Munca femeii influenţează în mod sigur sarcina. Este necesar să se facă studii mai aprofundate privind influenţa muncii în etapa actuală, a progresului tehnic. Din datele noastre rezultă o incidenţă mai mare a avortului şi a naşterii premature la femeile care desfăşoară o muncă peste capacităţile ei biologice. Studiind odihna femeii gravide se constată că la acele gravide care se odihnesc mai puţin de 8 ore, există o incidenţă mai mare a sarcinii întrerupte. Toate acestea ne

arată necesitatea ca în cadrul asistenței prenatale să insistăm asupra măsurilor de igienă a gravidității.

Mobilitatea socială și geografică, efortul pentru ascensiune socială și profesională ajung adeseori în dezacord cu reproducerea. Exodul din mediul rural spre cel urban și dificultățile de adaptare și integrare în noul mediu influențează reproducerea.

În societăți și la colectivități industriale, fecunditatea și reproducerea sînt mai limitate, pentru că toată funcțiunea economică a familiei este astfel structurată. Copilul nu mai este un producător de la vîrstă mică, ci un consumator pînă după 20 de ani, cînd se va integra socio-profesional.

Am urmărit frecvența avortului și nașterii premature în raport cu mediul unde s-a născut și a crescut femeia și am constatat că femeile din mediul rural care trec în cel urban, dau o incidență mai mare. Trebuie să vedem în aceasta dificultățile de adaptare și efortul de realizare socială.

Integrarea socială a unui cuplu de asemenea influențează fecunditatea și reproducerea.

Iată deci, cum o serie de factori socio-economici ca nivelul de viață, venitul familial, tipul de locuință, gradul de cultură, durata practicii profesionale, munca femeii, aspirațiile profesionale — sînt extrem de importante în acest context. Orînduirea noastră socialistă prin însăși esența ei, punînd în centrul preocupărilor sale grija pentru om, pentru crearea condițiilor optime de viață și de muncă ale celor ce muncesc, asigură sporirea natalității și scăderea riscului malformativ.

Aspecte psiho-afective

Este neîndoielnic că mulți factori psiho-afectivi intervin și produc modificări ale reproducerii. Neglijarea lor înseamnă privarea acțiunilor noastre de eficiență, deoarece ele vor fi incomplete. Aspectele emoționale și psiho-afective ale reproducerii sînt abordate abia în ultimele decenii.

Un cuplu conjugal cu o structură psihică echilibrată se va adapta și va accepta chiar o sarcină-accident, nedorită. Dacă însă gravida respinge conștient sau inconștient sarcina, vor apare tulburări psihice sau somatice de la forme ușoare pînă la cele grave. Instinctul de reproducere ajunge adeseori în conflict cu atitudini și practici sociale. Teama, presentimentele, pericole necunoscute, amplifică atitudinea de „sarcină nedorită". Factorii nocivi din punct de vedere psihic sînt :

— frica de necunoscut, teama de durerile nașterii ;
— frica de moarte ;
— teama pentru consecințele economice ale maternității ;

— regretul pierderii iminente a independenţei personale şi atractivităţii ;

— îngrijorarea la gîndul că noul-venit — copilul —, va atrage dragostea soţului ;

— nesiguranţa asupra rolului parental în îngrijirea copilului.

Evoluţia comportamentului psiho-emoţional în cursul gravidităţii va oscila în felul următor :

— În primele trei luni — mai ales la primigeste, femeia acceptă sau nu acceptă sarcina. Există o tensiune emoţională în această fază care se poate manifesta prin cefalee, greţuri, oboseală extremă. Femeile care acceptă sarcina ca pe o manifestare naturală, se vor echilibra uşor. Există o nevroză diencefalică pe care clinicianul bine orientat o sesizează. Rolul bărbatului în faza aceasta poate fi deosebit de important, el poate deveni un confident şi asistent de mare ajutor pentru menţinerea tonusului moral al gravidei.

— Trimestrul al doilea — lunile IV—VI —, este cel în care se percep mişcările fetale, de obicei moment de fericire şi bucurie pentru marea majoritate a femeilor.

— În trimestrul al treilea — lunile VII—IX —, tensiunea psihică şi anxietatea cresc pe măsură ce se apropie data naşterii. Cu cît gravida va fi mai bine instruită, cu atît vor fi mai reduse dificultăţile. Dominanta este atenuarea fricii de durerile naşterii, frica de necunoscut, deoarece cunoaşterea îndepărtează frica. Soţul trebuie şi în faza aceasta să fie atent, dar nu cu exagerări în sensul unei suprasolicitudini şi simpatii, care pot avea un efect contrar.

Adaptarea emoţională la naştere va depinde de mai multe grupe de factori :

— echilibrul emoţional al femeii ;

— succesul căsătoriei ;

— dorinţa cuplului de a avea copii ;

— relaţiile medic-pacientă.

Este clar că experienţa conştientă a naşterii, constituie unul din factorii hotărîtori pentru acceptarea copilului. Analgezia şi anestezia sînt dăunătoare pentru mamă şi copil, atît psihic, cît şi fizic. Naşterea naturală în care am practicat doar anestezia locală, reduce aceste riscuri. Alăptarea constituie şi ea un moment important. Unele femei nu vor să alăpteze de teama că îşi pierd frumuseţea sînilor, sau sînt împiedicate în activităţile sociale.

Cele mai multe obiecţii pot fi îndepărtate prin explicarea faptelor şi este clar că „un bun start al copilului şi o refacere rapidă a mamei" sînt mai bine atinse printr-o alăptare, chiar dacă e numai de 5 luni.

Mama uneori poate considera copilul ca pe un rival al dragostei soţului, iar bărbatul poate resimţi transferul afecţiunii soţiei spre nou-născut. Se conturează „triunghiul naşterii copilului", manifestare de

gelozie. Supărări pot apare atunci cînd între soţi nu există raporturi armonioase. De aceea şi în faza aceasta bărbatul trebuie să fie conştient de schimbarea responsabilităţii în mod constructiv pentru binele familiei. Dintre aspectele psiho-afective, pot fi consemnate următoarele:

— religiile au o poziţie diferită faţă de reproducere şi anticoncepţie;

— structura familiei — climatul familial, integrarea şi omogenitatea familiei, modul de viaţă — sînt factori hotărîtori;

— reprezentarea colectivă — se exprimă prin aceea că fiecare grupare are tendinţa de a se reprezenta în societate printr-o manieră proprie, după poziţia socială, economică, culturală.

Condiţiile psiho-afective se pot manifesta în trei situaţii:

— în momentul deciziei de a se ajunge sau nu la reglementarea numărului de copii;

— de obicei această decizie este influenţată de factorii psiho-afectivi şi sociali, care acţionează asupra cuplului şi individului;

— odată această decizie luată, se pune problema realizării acestei hotărîri printr-o igienizare a reproducerii, care va depinde de culturalizarea sanitară generală şi genitală.

Numărul de copii dorit variază adeseori în funcţie şi de condiţiile psihologice. Fiecare persoană ajunge de obicei la un acord sau dezacord cu preceptele şi structura sa. Adoptarea hotărîrii se face conştient, dar dacă nu există un consens cu aspiraţiile şi structura bio-psihică a persoanei, hotărîrea poate avea repercusiuni asupra echilibrului psihic al persoanei respective.

Un alt element cu semnificaţie este vîrsta la care crede o femeie că este potrivit să se căsătorească. Datele noastre arată că la colectivităţile noastre femeile apreciază că vîrsta optimă pentru căsătorie este 19—22 ani. Abia 2,4% din femeile cu diferite refulări, cred că niciodată nu trebuie să se căsătorească. În general, orientarea psiho-afectivă a adolescentelor cercetate este bună şi în acord cu fondul biologic, în sensul că vîrsta optimă a căsătoriei pentru femei este după 20 de ani.

Vîrsta genitorilor şi în special a mamei are influenţă asupra reproducerii. Riscul este mai mare la primul copil, al doilea şi al treilea au şansele cele mai bune, iar după al patrulea şansele scad. Lotul de femei cercetat de noi cu privire la vîrsta la care trebuie să nască, de asemenea este bun, căci 85% apreciază că între 20—30 de ani este vîrsta optimă a reproducerii.

Cercetînd părerea femeilor a căror sarcină s-a întrerupt prin avort şi naştere prematură, asupra numărului de copii dorit, se constată: 14% optează pentru un copil; 70% îşi doresc 2 copii; 6% — 3 copii şi abia 2% doresc 4—5 copii. Numai 5% din femei nu doresc copii.

Mentalitatea cuplurilor care tind la limitarea reproducerii este mai mare şi de multe ori ea nu este justificată de fondul biologic şi nici nu este în acord cu cadrul social.

Cunoştinţele de igienă generală şi genitală a femeilor a căror sarcină s-a întrerupt prin avort sau naştere prematură, arată că 45% nu au cunoştinţe corespunzătoare de igienă genitală, iar 25% nici de igienă generală. Este clar că noi am realizat un progres substanţial în ultimele decenii în culturalizarea oamenilor, dar gradul de cultură sanitară generală şi sexuală încă nu este corespunzător şi nu ajută suficient cuplul la o armonioasă adaptare şi orientare în societate şi familie.

Am urmărit folosirea practicilor anticoncepţionale la un lot mare de subiecte. Datele noastre arată că doar 38% din cupluri au preocupări şi practici anticoncepţionale sub forma : coit întrerupt, prezervativ, spălături, irigaţii, diferite tablete, evitarea contactului sexual, perioada biologică. Este clar că şi aceste probleme trebuie să ne preocupe mai mult şi să le abordăm mai realist.

Un alt aspect este acela al ajutorului pe care l-a primit femeia care a pierdut o sarcină prin avort sau naştere prematură, ajutor acordat de reţeaua sanitară. Se constată luarea în evidenţă prezentă la 82% din cazuri, control periodic 70%, vizite la domiciliu — 37%, vaccinări, vitaminizări 53%, dispensarizare 30%, concediu medical 13%, tratamente medicamentoase 33%, spitalizare 16%. Dat fiind că este vorba de sarcini care s-au întrerupt prin avort sau naştere prematură, trebuie să credem că, conţinutul şi tehnicitatea unor forme de asistenţă nu sînt corespunzătoare. La nivel rural activitatea obstetricală este încă în unele locuri acoperită de către medicul de medicină generală, omnipractician nu întotdeauna format în facultate şi antrenat în sesizarea şi rezolvarea cazurilor obstetricale.

Evident că pentru a limita riscurile de avort şi naşterea prematură a unei sarcini dorite, femeia gravidă trebuie să profite de îndrumare şi asistenţă tehnică mai substanţială prenupţial, preconcepţional sau cît mai timpuriu după instalarea sarcinii.

Într-un studiu făcut de noi am cerut gravidei să ne răspundă la întrebarea : cum crede ea că trebuie să fie ajutată de către reţeaua sanitară ? Am reţinut : asistenţă tehnică, concediu prelungit, internări în spital, tratament medicamentos, schimbarea locului de muncă, reducerea programului de lucru, scoaterea temporară din producţie cînd este nevoie. Şi aceste date arată că prezenţa reţelei sanitare de specialitate în asistenţa gravidei trebuie să fie cît mai timpurie şi competentă.

Atitudinea femeii faţă de sarcina care s-a întrerupt prin avort sau naştere prematură arată că 66% din femeile care au născut prematur şi 70% din cele care au avortat, afirmă că era o sarcină nedorită. Acest procent este foarte mare şi el ne arată un cadru psiho-afectiv care nu poate fi ignorat şi trebuie să găsim soluţii corespunzătoare în consecinţă.

Aspecte psiho-afective cu semnificaţie în riscurile reproducerii sînt : situaţii familiare necorespunzătoare, climat familiar nefavorabil, atmosferă familiară încărcată, familii dezorganizate. Revenim la afir-

mația de la început că profilaxia accidentelor și riscurilor reproducerii în etapa actuală trebuie mult lărgită. Noi am preconizat un concept al acestor preocupări organizîndu-le pe unele din ele pentru prima oară la noi în țară. Astfel :

1. Supravegherea dezvoltării morfologice generale și genitale a fetiței în prima și a doua copilărie și mai ales peripuberal, trebuie să se facă și cu prezența ginecologului obstetrician. Experiența noastră din ultimii 15 ani concretizată prin înființarea primului cabinet de ginecologie infantilă, la care s-au efectuat peste 22 000 consultații, ne arată că sesizînd și corectînd tulburările peripuberal, putem spera la o incidență mai mică a tulburărilor în etapa următoare, aceea a reproducerii.

2. Educația sexuală și sanitară a tînărului în dezvoltare și a adolescentului nu este mulțumitoare. Este limpede că a vorbi despre sexe și chiar sexualitate, nu trebuie socotit ca fiind imoralitate, dacă aceasta se face adecvat vîrstei. În general cunoștințele unui individ trebuie să-l ajute ca să se angreneze în complexul social cu cît mai mare eficiență, cu cît mai puține riscuri și uzură. Educația sexuală și sanitară trebuie să facă parte din procesul instructiv-educativ, colaborînd școala, familia și rețeaua medicală. Adolescentul trebuie înarmat cu cunoștințe care să-i dea posibilitatea să-și facă o idee corectă despre familie și rolul familiei în colectivitate.

3. Etapa prenupțială, premaritală, este o împrejurare pe care trebuie s-o folosim, dînd consultației prenupțiale un conținut nou, adecvat și dorit. Am inițiat o astfel de preocupare pentru prima oară în țară pentru teritoriul pe care îl deservește de 3 ani Clinica a II-a ginecologică și de asemenea o stație pilot pentru Blaj și teritoriul deservit de Spitalul Blaj. La aceste consultații căutăm să ne formăm :

— O imagine asupra fondului biologic cu care cuplul se prezintă pentru căsătorie. Consultația bărbatului este făcută de un medic bărbat, iar cea a femeii de un medic femeie.

— Căutăm să ne formulăm o părere privind încărcătura ereditară a cuplului, printr-o anchetă riguroasă tip arbore genealogic, cazurile cu semnificații urmînd să fie investigate în consult cu laboratorul de genetică.

— În al treilea rînd, la această consultație căutăm să ne formulăm o imagine privind nivelul cunoștințelor sanitare generale și genitale și a orientării psiho-afective față de reproducere. Prin casa de educație sanitară am tipărit o broșură care se înmînează fiecărui cuplu.

4. Conținutul asistenței prenatale care cuprinde depistarea gravidelor și dispensarizarea, trebuie îmbunătățit.

Se impun mijloace mai eficace pentru a lua în evidență gravidele după o amenoree scurtă, lucru care se poate obține printr-o culturalizare intensă. Aprecierea riscului se poate face mai bine dacă gravida va profita de la începutul gravidității de supraveghere competentă.

Un examen clinic general complet și competent, trebuie să precizeze fondul biologic, starea de sănătate, potenționalul funcțional al diferitelor aparate și sisteme cu care gravida își începe sarcina. Un

examen ginecologic obstetrical trebuie să precizeze modificările în morfologia genitală şi tulburările de corelaţie. Se va face de asemenea o informare asupra cadrului socio-economic şi psiho-afectiv în care trăieşte femeia.

După aceste examinări vom fi în măsură să grupăm gravidele cu un potenţial de risc, cărora trebuie să le creăm un cadru de igienă adecvat situaţiei lor. Internările profilactice, vitaminizarea, educaţia sanitară a gravidei trebuie să fie în atenţie. Generaţiile de azi au răspunderea viitorului umanităţii.

Analiza principalilor indicatori trebuie să se facă de fiecare maternitate cu un conţinut cît mai ştiinţific. De asemenea, pe lîngă fiecare maternitate judeţeană este folositor să se dezvolte şi să funcţioneze un cabinet în care vor fi dispensarizate: cazurile de boală abortivă, de mortinatalitate, imaturitate, sterilitate, malformaţii congenitale.

În conceptul medicinei actuale, profilaxia cea mai logică şi totodată economică trebuie să fie aceea privind limitarea riscurilor reproducerii şi asigurarea unor descendenţi cu potenţial biologic sănătos, care să poată duce mai departe progresul social.

Este necesar să instituim măsuri medico-profilactice, începînd cu etapa prenupţială, preconcepţională, să corectăm tulburările peripuberale şi să ne situăm toată activitatea în concordanţă cu cadrul social complex. Numai în felul acesta putem să aducem preocupările profilactice ale obstetricii şi ginecologiei la un nivel corespunzător teoriei actuale a medicinei şi în acord cu sensul social.

Generalităţi (istoric, frecvenţă)

Malformaţiile (sindromul malformativ), constituie pentru patologia umană în general şi pentru patologia obstetricală în special un capitol de o importanţă deosebită, datorită ponderii tot mai mari pe care acest sindrom o are în mortinatalitate, mortalitatea precoce, mortalitatea perinatală, mortalitatea infantilă şi prin consecinţele funcţionale uneori destul de grave întîlnite la persoanele cu malformaţii compatibile cu viaţa.

Mortalitatea pre- şi perinatală, cele mai variate malformaţii congenitale morfologice şi funcţionale, multe tulburări ale metabolismului, uneori observabile abia după naştere, sînt de fapt sechelele, consecinţele unor boli acute ale celulelor germinale, ale embrionului sau fătului (germopatii, embriopatii, fetopatii). În foarte multe cazuri perioada acută a îmbolnăvirilor prenatale cade în faza de organogeneză care la om durează de la săptămîna a 4-a pînă la săptămîna a 8-a.

Patologia prenatală în stadiile precoce de dezvoltare diferă mult de cea postnatală. Interrelaţiile celulelor şi primordiilor embrionare, deşi existente, sînt încă diferite de cele din organismul postnatal. Aici ne aflăm încă în perioada funcţiilor preadulte, diferite de cele adulte. Lipseşte integrarea neuroumorală, reactivitatea este predominant morfogenetică. În contact cu antigene nu se produc încă anticorpi difuzibili. Inflamaţia îmbracă forme rudimentare, ancestrale, descrise de I. Mecinikov, în care predomină digestia intracelulară, fagocitoza. Celula embrionară vătămată dincolo de o anumită limită răspunde stereotip cu aceleaşi fenomene regresive tipice : picnoza nucleului, cariorexis, fragmentarea citoplasmei. În schimb, varietatea extraordinară a proceselor de dezvoltare la nivel biochimic şi biofizic celular şi subcelular cu specificul lor în fiecare etapă a dezvoltării, oferă o vastă suprafaţă de atac factorilor patogeni externi şi interni.

Morbiditatea prenatală reiese din datele statistice care variază între 0,1% şi 6% malformaţii ale noilor născuţi. Dar aici sînt cuprinse numai cazurile recunoscute la naştere.

Scăderea mortalităţii şi morbidităţii materno-infantile este una dintre preocupările cele mai importante ale medicinei pe plan mondial în epoca contemporană. Ea a cîştigat prin eforturi convergente materiale, ştiinţifice şi organizatorice un suport din ce în ce mai larg. În ţara noastră, ocrotirea mamei şi copilului, devenită problemă de stat, a dus la obţinerea de rezultate remarcabile într-o perioadă de timp

relativ foarte scurtă. Progresul realizat este manifest. În perioada 1938—1958 scăderea mortalității infantile marchează un ritm foarte ridicat de la 179‰ la 69,4‰, iar de la această dată pînă în 1965 se obține un ritm de scădere continuă cu un indice de 44,1‰.

Se observă că în ultimii ani patologia infantilă s-a schimbat mult. Dacă pînă în prezent mortalitatea infantilă era dominată de tulburări digestive acute, de pneumopatiile acute, mai ales cele dispneizante, mortalitatea infantilă scăzînd sub 5% în ultimii ani, mai sînt șanse ca în următorii ani să scadă eventual pînă la 3%. Sub această limită mortalitatea infantilă va scădea foarte greu, datorită bolilor ereditare și datorită sindromului malformativ, care vor rămîne astfel principalele probleme ale morbidității și mortalității infantile. Iată deci că este firesc ca acest capitol de patologie obstetricală care de fapt interesează toate specialitățile, trebuie să fie foarte bine cunoscut și aprofundat de către toți medicii, cu scopul de a reduce la minimum riscurile reproducerii umane.

Este bine cunoscut că starea de sănătate sau boală este rezultatul unui echilibru sau al unui dezechilibru între organismul uman și o gamă extrem de variată de noxe infecțioase, mecanice, imunologice, chimice etc. Boala rezultă dintr-un strîns și intricat contact între constituția organismului, expresia patrimoniului său ereditar și diversitatea acțională a factorilor patogeni de mediu. Analizînd problema anomaliilor de dezvoltare se poate concepe că la baza lor se află atît factori ereditari cît și factori de mediu care se intrică de multe ori.

Se cunoaște că între funcțiile genice și mediul citoplasmatic există o strînsă legătură, ultimul își condiționează existența prin interacțiune cu factorii de mediu intrauterin care la rîndul lor sînt influențați de factori de mediu extern. Putem deci conchide că interferențele existente între acești factori stau la baza etiologiei diferitelor forme de malformații congenitale.

Există o serie de boli în patologia umană în care factorul principal este înmagazinat de aparatul genetic și care se numesc eredopatii. Mai există o a doua categorie de modificări patologice care apare în urma acțiunii unor factori patogeni de mediu extern și care acționează asupra produsului de concepție intrauterin. Acestea sînt anomalii congenitale cîștigate antenatal.

Malformațiile congenitale sînt deci boli cu etiopatogenie complexă mai adesea congenitală, dar nu rar mixte congenitale și ereditare cu expresie heterogenă.

Orientarea contemporană promovează atît studiul patologiei preconcepționale cu fundamentul său genetic cît și al celei postconcepționale intrauterine cu elementul său congenital în toată complexitatea medico-socială a problematicii.

Malformațiile congenitale prin natura lor au impresionat, de la început, pe cei ce le priveau. Monstrul este un obiect al curiozității generale care se arată cu degetul. Cicero scria „pentru că el arată, indică, prevestește sau prezice, el se cheamă monstru, manifestare, prevestire, minune".

Cuvîntul „monstru" are la origine cuvîntul latin „monstrare" = a arăta. Pe de altă parte, pare să derive mai curînd de la verbul

„monere“ = a avertiza, ceea ce stăruie asupra noţiunii de „avertizare divină“. Ambele etimologii arată că apariţia unei existenţe anormale frapează omul.

Chiar în zilele noastre nu se poate considera ceva mai rău într-o familie, ca apariţia unui copil malformat. Aceste apariţii sînt privite cu răceală, şi, mai mult, suscită sentimentele contradictorii, de curiozitate, milă, repulsie, teamă. Avînd în vedere deci drama familială pe care o trăieşte familia cu un malformat, precum şi repercusiunile asupra stării psihice, se înţelege uşor de ce este aşa de importantă abordarea sub aspect etiologic, profilactic.

Noţiunea de malformaţie congenitală neavînd o definiţie unanim acceptată, suscită şi azi o polemică ştiinţifică deosebită.

Primul Congres Internaţional de Malformaţii Congenitale de la Londra (1970) nu a reuşit să formuleze o definiţie unanim acceptată. S-a hotărît ca sub termenul de „malformaţie congenitală“ să fie cuprinsă numai malformaţia evidentă la naştere. Tocmai pentru acest lucru la ora actuală există mai multe definiţii. După unii, malformaţiile reprezintă una dintre consecinţele erorilor de programare a diferenţierii şi specializării funcţionale. Se consideră că în timp ce perturbările morfogenezei condiţionează producerea monstruozităţilor, malformaţiile rezultă din perturbări ale organogenezei şi histogenezei.

După concepţia noastră, prin malformaţii înţelegem totalitatea modificărilor morfo-funcţionale ale organismului vizibile sau nevizibile cu manifestări clinice imediate sau tardive, compatibile sau incompatibile cu viaţa, ale descendentului, apărute sub acţiunea factorilor genetici, a factorilor de mediu extern sau a ambilor factori şi care duc la nerespectarea modelului normal dezvoltat.

Istoric

Apariţia malformaţiilor congenitale a constituit un fenomen biologic care a impresionat atît oamenii de specialitate cît şi laicii. Acest fenomen a atras atenţia în primul rînd prin marea diversitate a malformaţiilor care variau de la simple anomalii de organ pînă la adevărate monstruozităţi, iar în al doilea rînd prin frecvenţa lor. Malformaţiile congenitale sînt prezente în toată istoria omului.

Documentele lumii antice egiptene şi greco-romane demonstrează că malformaţiile congenitale nu mai erau de mult o raritate. Polidactilia de exemplu este menţionată de vechii evrei şi de romani. Purtătorii unui deget suplimentar erau numiţi de romani *sedigitti*. Achondroplazia este ilustrată în picturile egiptene; hidrocefalia era cunoscută de Hipocrat, iar fenicienii au întocmit o listă cu 62 malformaţii, datînd din secolul II î.e.n., găsite în biblioteca din Ninive.

Fiind atribuite unor forţe supranaturale, tăcerea a acoperit secole întregi problema malformativă. Se pare că ea nu a interesat în mod deosebit nici lumea feudală. A. Paré a arătat un interes deosebit pentru monştrii în lucrările sale din secolul al XVI-lea. Mall şi Hiss

au alcătuit prima colecţie de embrioni umani malformaţi, dar numai în secolul al XVIII-lea apar menţiuni care atestă că anomaliile individuale pot fi cauza diferenţierii raselor şi speciilor. Prin aceasta se admite şi caracterul lor ereditar.

Hitschmann şi Adler descriu în 1808 ciclul endometrial la om. Astfel s-a arătat că malformaţiile congenitale sînt dobîndite în perioada de gestaţie şi nu se transmit fiind proprii acestei perioade. Malformaţiile congenitale sînt deci boli contractate de embrioni în timpul diferenţierii, sub influenţa unor factori de mediu extern sau a unor suferinţe materne. Multă vreme nu s-a atribuit un substrat ştiinţific genezei malformaţiilor.

Treptat, însă, prin colaborarea unor specialităţi ca: obstetrica, ginecologia, anatomia, embriologia, genetica, fiziologia, biochimia, pediatria, epidemiologia şi teratologia experimentală au permis treptat formularea unor sinteze de ansamblu asupra malformaţiilor congenitale. Cităm numai cîteva momente mai importante ale acestei evoluţii. La începutul secolului al XIX-lea Etienne Geoffrey şi Saint Hilaire, creatorii embriologiei, demonstrează că malformaţiile congenitale se datoresc mediului şi obţin pui anormali din ouă de găină supusă unor condiţii anormale. Mai tîrziu, C. Dareste confirmă ipoteza că monstruozităţile se datoresc unor factori de mediu. Embriologia şi teratologia experimentală se conturau astfel ca ştiinţe pe la 1890 dar numai la începutul secolului nostru îşi vor putea reclama dreptul de a trece de la ipoteză la domeniul cercetării experimentale.

Sub influenţa geneticii din acea perioadă se credea că malformaţiile congenitale sînt aproape întotdeauna expresia unei tulburări genetice. Cercetările ulterioare prin anii 1933—1937 aduc dovezi experimentale convingătoare că malformaţiile congenitale se datoresc în mare măsură şi condiţiilor nosologice.

Astfel, Halle aduce argumente că alimentaţia carenţială a mamei poate fi răspunzătoare de dezvoltarea anormală a embrionului.

Warkany şi Nelson arată că femelele de şobolani care în timpul gestaţiei au avut un regim alimentar guşogen, nasc relativ frecvent pui malformaţi. Clasicii găsind grefate procese inflamatorii pe fond malformativ, au incriminat în etiologia lor sifilisul şi tuberculoza. Gilman observă efectele teratogene ale substanţelor chimice şi seria acestor factori se extinde succesiv, hormoni, carenţe vitaminice, anoxia, substanţele toxice, acetona, alcoolul etilic etc. (Baxter, Fave, Fraser, Milcu, Gonţea etc.).

În 1907, Hippel descoperă rolul malformativ al radiaţiilor; X. Wolf obţine experimental monstruozităţi prin iradierea embrionilor de găină sau broască în diferite stadii de dezvoltare. Hippel şi Pagenstecher au descris microftalmia cu cataractă şi defecte ale pleoapelor la iepuri după iradieri în cursul sarcinii. Parhon arată legătura cu dishormonozele, demonstrînd că femeile hipertiroidiene pot naşte copii malformaţi (1915). Concluzii similare au apărut şi pentru diabet sau alte endocrinopatii.

Lucrările experimentale (Gregg, Warkany, Giroud, Lenz, Nelson) au confirmat şi extins observaţiile asupra aproximativ 400 factori de mediu cu proprietăţi teratogene pentru animale

dintre care mulţi şi-au făcut deja proba nocivităţii şi la om. Gregg face legătura între rubeolă şi malformaţiile congenitale în 1941. Acad. Şt. Milcu a demonstrat efectul hipoxiei la şoareci. Prof. B. Menkes a adus contribuţii esenţiale la cunoaşterea mecanismelor teratogenetice şi de patologie prenatală. Gonţea a demonstrat influenţa mediului extern asupra structurii genetice, rolul vitaminei A în producerea malformaţiilor. N. Coja şi colab. au pus în evidenţă rolul toxoplasmozei în malformaţiile congenitale. I. Albu, M. Ifrim, precum şi I. Vinţi şi V. Sălăgean fac legătura între malformaţiile congenitale şi modificările histologice întîlnite în sistemul glandelor endocrine.

Fraser, Barr, Altemus, Milcu, Menkes ş.a. constată că malformaţiile pot fi condiţionate de mutaţii genetice şi că ele sînt acompaniate de procese degenerative. Garoud are meritul de a fi prevăzut legătura dintre gene şi enzime plecînd de la studiul erorilor înnăscute de metabolism.

Studiul bazelor biochimice ale procesului mutagen a dus la descoperiri importante privind modul de acţiune a diferiţilor factori asupra ADN şi ARN, respectiv a biosintezei proteinelor. Aceste cercetări au dus la descoperirea rolului genetic al ADN şi ARN, la descifrarea alcătuirii biochimice a macromoleculelor de acizi nucleici, la înregistrarea biochimică a informaţiei ereditare ca şi a modului cum este realizată (Crick F. şi Benzer S.).

Baldwin defineşte lanţul polinucleotidic al ADN, Jacob şi Monod consideră că în molecula de ADN există gene structurale responsabile de sinteza proteinelor şi enzimelor proprii reglat de un sistem operator şi represor.

Progresul în genetică a fost mai departe promovat de cercetările lui A. Kornberg care sintetizează ADN respectiv de eforturile efectuate de A. R. Todd care sintetizează dinucleotidele. Aceste cercetări au fost distinse cu premiul Nobel. Trebuie menţionat de asemenea că Barr a descris „cromatina sexuală“, „corpusculul heteropicvatic“ prezentînd după Lyon un cromozom „X“ inactivat. Altemus şi Ferguson, 1965, demonstrează că felul malformaţiilor congenitale este condiţionat de structura genetică a fiecărei populaţii. Există malformaţii congenitale care apar în aceeaşi proporţie de frecvenţă şi structură cu o constantă remarcabilă, există altele a căror incidenţă se modifică evolutiv deşi pe acelaşi teritoriu şi aceeaşi populaţie, ceea ce demonstrează interferenţa acţională a factorilor de determinism endo- şi mai ales exogeni.

La noi în ţară cercetările lui Milcu, Menkes, Preda, Albu constituie realizări deosebite în descifrarea etiopatogeniei şi terapiei sindromului malformativ, intrînd în patrimoniul teratologiei pe plan mondial.

Evoluţia progresului medical a dislocat succesiv numeroase boli infecto-contagioase şi de răspîndire în masă, progresul social-economic a redus considerabil rolul factorului carenţial şi de nutriţie, arsenalul terapeuticii moderne şi imprimarea progresivă a concepţiei profilactice a schimbat fizionomia multor capitole de patologie şi a cauzelor de mortalitate.

În aceeași măsură s-au conturat alte aspecte. Trebuie să considerăm că în prezent și în deceniile următoare, malformațiile congenitale și ereditare printre alte capitole de patologie, vor constitui una din marile probleme ale medicinei, ale obstetricii și pediatriei în special.

Frecvență

În ultimii ani statisticile diferitelor țări dau cifre îngrijorătoare privind anomaliile de dezvoltare. Incidența anomaliilor congenitale este cunoscută destul de incomplet real, deoarece este foarte dificil de sumat constatările diverșilor autori care folosesc parametri diferiți pentru redarea reală a frecvenței acestor anomalii.

Statisticile internaționale se bazează în special pe decese, dar analiza mortalității omite identificarea unor malformații ușoare compatibile.

În schimb, anchetarea morbidității omite o anumită incidență de fond malformativ a organelor interne, mai greu accesibile în explorarea diagnostică a nou-născutului sau sugarului. Datele literaturii reflectă și într-o situație și în alta numai o parte din întreaga problematică.

Cît privește frecvența lor, majoritatea statisticilor publicate includ numai malformațiile întîlnite printre nou-născuții vii sau morți, prematuri sau la termen. În aproape toate regiunile lumii frecvența lor oscilează între 1,5—3%. Malformațiile congenitale sînt însă foarte frecvente la embrionii și feții avortați. Astfel, din 1000 embrioni avortați, 617 prezentau caractere patologice.

În maternități, incidența malformațiilor este citată între 1,43—3,30% de Langman, 1965. Botnar și Mirki, pe un număr de 61 939 născuți vii, înregistrează 2,15% malformații la născuții vii la domiciliu și 2,29% la cei din maternități.

Unii autori susțin că proporția copiilor malformați descoperiți la naștere este mai mare și anume 7—10% (A. Iancu, Kalmar). Holbein consideră drept normală cifra de 0,98%, Martius dă o frecvență evolutivă variabilă între 0,5—2,5%. Turpin, pe 80 000 nou-născuți, dă o frecvență de 8,44%. Clinica ginecologică II din Cluj-Napoca, la un număr de 24.568 nou-născuți, dă o frecvență evolutivă între 1,05—2,15% (fig. 1).

Statisticile străine arată că malformațiile calculate la cuprinsul întregii populații și la toate vîrstele diferă de la un punct geografic la altul. Australia — 1,4% ; Japonia — 0,6% ; Anglia — 0,9% ; Israel — 2,7%. În Anglia, Biringham citează în ultimii 5 ani o evoluție crescîndă de la 1,73% la 2,30%, în Japonia de la 1,22% la 2,45%, iar în Australia de la 3% în 1900, la 18% în 1945. De asemenea, remarcăm faptul că se constată frecvențe similare ale malformațiilor congenitale în țări cu standarde de viață diferite. De aici decurge faptul că nivelul de alimentație al mamei nu reprezintă singurul factor esențial în geneza malformațiilor.

La noi în ţară, maternitatea Polizu semnalează o frecvenţă crescîndă a malformaţiilor congenitale de la 0,8% la 2,9% din numărul nou-născuţilor vii. Maternitatea din Focşani dă o incidenţă de 1,78% — 2,13% în perioada 1962—1966. Maternitatea T. Vladimirescu, referindu-se la 6 620 naşteri în 1962—1966, dă o frecvenţă de 1,38%. La feţii proveniţi din sarcinile tubare, Kronge indică 50% malformaţii, iar Angelescu 30% pe 400 cazuri.

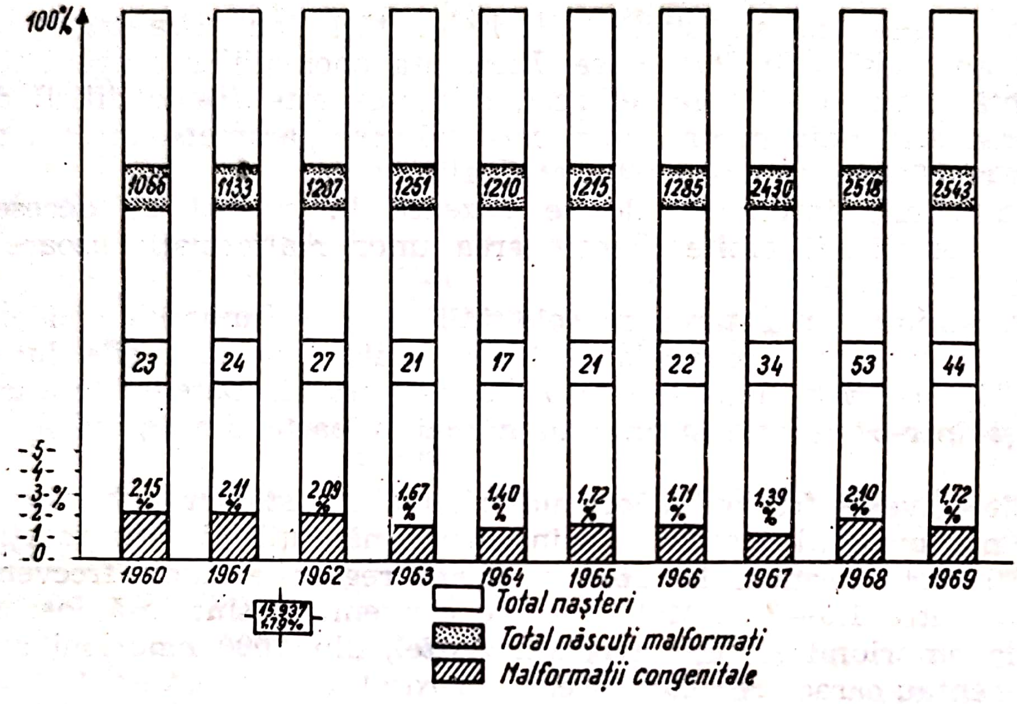


Fig. 1 — Incidenţa sindromului malformativ în Clinica ginecologică II, Cluj-Napoca, 1960—1969.

Dacă analizăm ponderea malformaţiilor congenitale în mortinatalitate, constatăm o incidenţă de 5—9,9%. Iancu găseşte o incidenţă de 13,6%; Angelescu — 14,4%, iar Clinica ginecologică II din Cluj-Napoca găseşte o incidenţă evolutivă între 7,5—11,7%.

Ponderea malformaţiilor congenitale în mortalitatea neonatală este redată în diferite statistici ca oscilînd între 7—26%. Esbeh arată că 40% dintre nou-născuţii cu diverse malformaţii decedează în această perioadă. Ahvenanien (Finlanda), la 1247 nou-născuţi care au decedat şi au fost necropsiaţi, constată o incidenţă de 26% malformaţii congenitale. Bauer, Weidenbach şi Theme pe 13 801 cazuri de mortalitate neonatală precoce indică 13% malformaţii congenitale.

Gh. Purge, G. Curteanu şi N. Burdescu, studiind mortalitatea perinatală în maternitatea Oradea între anii 1960—1964, găsesc 1 070 decese din 30 380 naşteri, la care întîlnesc malformaţii în 11,1%. Mihalca şi Popa R. găsesc malformaţii congenitale la 25,9%

din copiii decedaţi în această perioadă. Maternitatea Polizu, între 1960—1965 dă o incidenţă a malformaţiilor congenitale în mortalitatea perinatală de 10,5%. Clinica ginecologică II Cluj-Napoca dă o incidenţă evolutivă între 10,4% şi 12,8% malformaţii congenitale în mortalitatea perinatală.

Incidenţa malformaţiilor congenitale în mortalitatea infantilă este din ce în ce mai evidentă. În cadrul mortalităţii infantile în S.U.A. malformaţiile congenitale sînt responsabile în 14% din cazuri, ocupînd locul 11 după accidente. În Noua Zeelandă ele au o pondere de 20%. Între anii 1951—1954 în Elveţia la 15,6% dintre copiii care au decedat în primii ani de viaţă, cauza determinantă a fost o malformaţie congenitală. Warkany în 1957—1958 semnalează că în zilele noastre se pierd din cauza malformaţiilor congenitale de zece ori mai mulţi copii decît prin toate bolile infecţioase la un loc.

Din valorificarea datelor demografice pe plan republican, Mureşan şi colab. arată că malformaţiile congenitale modifică structura cauzelor de mortalitate infantilă prin creşterea lor de la 3,7% în 1961 la 7% în 1967, reprezentînd a patra cauză de deces.

Din datele prezentate pînă în prezent, rezultă că există şi la noi indicaţia că incidenţa malformaţiilor congenitale tinde să crească, lucru de care trebuie să se ocupe în primul rînd obstetricienii şi pediatrii cu scopul de a contribui prin toate mijloacele la scăderea incidenţei lor, punînd accent pe profilaxie, singurul mijloc accesibil la toate nivelele de asistenţă medicală, în vederea creşterii natalităţii în ţara noastră, sarcină ridicată la nivel de politică de stat.

Originea și dezvoltarea oului Formarea și dezvoltarea fătului

Existența umană începe cu o perioadă deosebit de interesantă, de complexă și în același timp plină de mistere. Este perioada dezvoltării intrauterine a oului, embrionului și a fătului, perioadă prin care bogăția evenimentelor biologice, pornind de la fecundație, diferențierea primelor celule, organogeneza, maturizarea morfologică și funcțională a organelor și „elementelor" și terminînd cu nașterea, nu poate fi asemănată cu nimic.

Fenomenele descrise pun probleme de cercetare, și analiza lor este cu atît mai importantă cu cît este necesară o superpoziție și o stabilire a cronologiei lor între înlănțuire armonioasă. Ele sînt și mai greu de studiat, fiind voalate de ecranul matern. Este rațiunea pentru care de nenumărate ori se apelează la sinonimele embriologice ale altor specii, diferențele morfologice și biologice între specii fiind pînă la un anumit punct, asemănătoare în această perioadă.

Experimentele pe animale și în primul rînd pe ouăle în dezvoltare externă, observarea fecundării și a dezvoltării ouălor de mamifere și mai nou a oului uman în culturi *in vitro*, a primei evoluții, au oferit condițiile umplerii numeroaselor goluri în cunoștințele existente în acest domeniu.

Problema patologiei ereditare, care suscită un interes din ce în ce mai mare, a influențelor pe care anumiți factori ai mediului o pot avea asupra dezvoltării intrauterine a produsului de concepție, a stabilirii ponderii lor precise în condiționarea apariției anumitor malformații și în scopul înlăturării lor la momentul oportun, sînt doar cîteva rațiuni a căror soluționare satisfăcătoare necesită o cunoaștere aprofundată a fenomenelor inițiale ale reproducerii.

Gametogeneza și fecundația

Originea și migrarea gonociților primari

Celulele liniei germinale au putut fi identificate la embrionul uman din a treia săptămînă a dezvoltării, cînd sînt localizate în peretele sacului vitelin. Distanța dintre acest loc de origine și amplasarea definitivă, la nivelul crestelor genitale, este parcursă în cursul celei de

a patra şi a cincea săptămîni printr-o mişcare care la specia umană s-a dovedit a fi amiboidă. Drumul lor trece de-a lungul intestinului primitiv, pînă la nivelul cutelor uro-genitale, apoi prin rădăcina mezenterului dorsal spre viitoarele gonade, a căror amplasare se evidenţiază în cutele uro-genitale.

Aceste celule vor reprezenta în viitoarele gonade, punctul de plecare a tuturor celulelor reproducătoare.

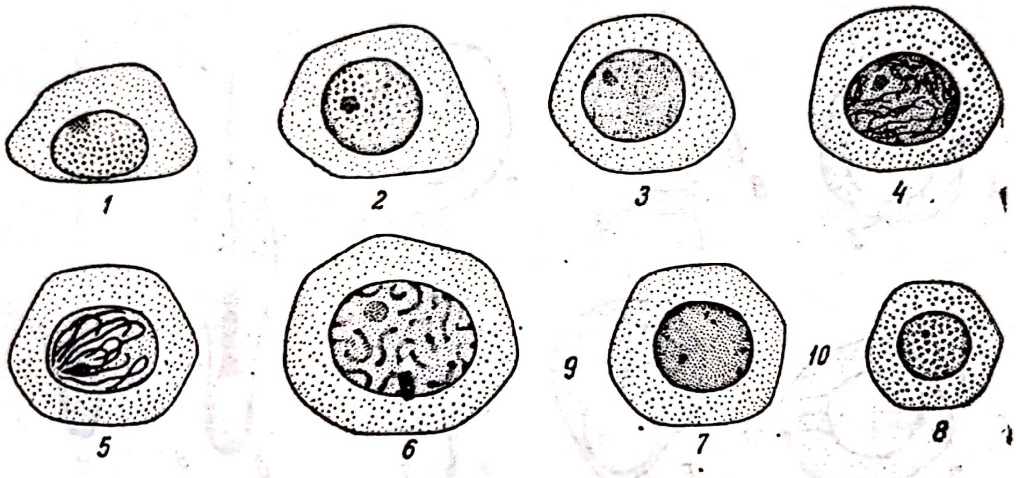


Fig. 2 — Spermatogeneza la om (se remarcă stadiile leptogen, zigoten şi pahiten ale profazei, primei diviziuni meiotice) (după J. Langman). *1* — Spermatogonie tip A. *2* — Spermatogonie tip B. *3* — Spermatocit de ordinul 1 (stadiu incipient). *4* — Stadiul leptotem al meiozei. *5* — Stadiul zigotem al meiozei. *6* — Stadiul pahitem. *7* — Spermatocitul de ordinul 2. *8* — Spermatida. *9* — Prima diviziune de maturaţie. *10* — A doua diviziune de maturaţie.

Plecînd de la aceste celule primordiale, celulele germinale suferă o evoluţie proprie, specifică fiecărui sex ajungînd la spermatozoid şi la ovul.

Evoluţia diferită începe din săptămîna a 5-a a vieţii intrauterine, moment în care celulele germinale primordiale ating crestele genitale, locul de formare a viitoarelor gonade.

Formarea spermatozoizilor comportă două procese distincte : spermatogeneza şi spermiogeneza (fig. 2).

Spermatogeneza. În cursul celei de a 5-a săptămîni a dezvoltării intraembrionare celulele germinale primordiale pătrund în creasta germinală unde sînt încorporate în cordoanele sexuale primitive.

La naştere cordoanele sexuale sînt pline şi conţin două tipuri de celule. Unele de talie mare, situate în lungul membranei bazale — celulele germinale primordiale, cu nucleu mare şi numeroşi nucleoli, altele mai mici — celulele de susţinere care după naştere vor deveni celulele lui Sertoli. Dintre celulele germinale primordiale, o parte se vor distruge iar altele se vor transforma în spermatogonii.

În cursul dezvoltării postnatale cordoanele sexuale se transformă devenind tubi seminiferi prin apariţia unui lumen. Spermatogoniile se divid şi se diferenţiază în spermatocite de ordinul I. Spermatocitele de ordinul I suferă prima diviziune meiotică de maturaţie, care ca şi la ovocitele de ordinul 1 se caracterizează printr-o reducere a numărului de cromozomi.

Spermatocitul de ordinul 1 se divide astfel dînd naştere la două spermatocite de ordinul 2, care conţin, fiecare, jumătate din numărul de cromozomi ai celulei mamă. Spre deosebire de ovocite însă, cele două spermatocite de ordinul 2 au o cantitate egală de citoplasmă.

Spermatocitele de ordinul 2 au o existenţă scurtă suferind o a doua diviziune de maturaţie, iar celulele ce rezultă din această diviziune se numesc spermatide.

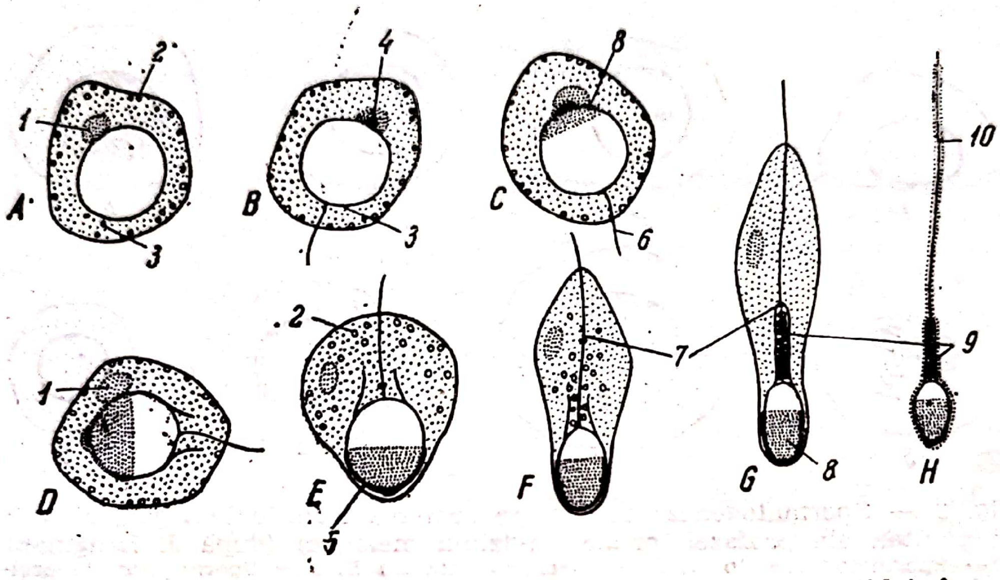


Fig. 3 — Spermiogeneza la om (transformarea spermatidei în spermatozoid) (după J. Langman).

1 — Aparatul Golgi. 2 — Mitocondria. 3 — Centriolul. 4 — Acrosomul. 5 — Capişonul cefalic. 6 — Filamentul axial. 7 — Structura inelară. 8 — Nucleul şi capişonul cefalic. 9 — Piesa intermediară. 10 — Coada spermatozoidului.

Spermatidele se vor transforma în spermatozoizi prin procesul de spermiogeneză (fig. 3).

Prima modificare la nivelul spermatidei se caracterizează prin apariţia în aparatul Golgi a unei generaţii de coloraţie densă numită acrosom, care va da naştere unei membrane ce acoperă nucleul, formînd capişonul cefalic, care se deplasează la un pol al celulei. Centriolii migrează la polul opus, dînd naştere filamentului axial care va forma ulterior corpul şi coada spermatozoidului.

În ce priveşte *meioza* care se produce atît în ovogeneză cît şi în spermatogeneză, remarcăm următoarele (fig. 4) :

Celulele somatice umane conţin 46 cromozomi, 44 dintre ei fiind autozomi, iar doi fiind cromozomii sexuali (XX pentru femeie şi XY pentru bărbat). Aceşti 44 cromozomi sînt dispuşi în 23 de perechi, morfologic identice cu excepţia cuplului XY la bărbat. Celulele umane avînd 23 perechi cromozomi se consideră a avea un număr diploid de cromozomi.

Diviziunea obişnuită cu păstrarea numărului diploid de cromozomi se numeşte diviziune mitotică.

În momentul în care ovocitele şi spermatocitele de ordinul I vor da naştere ovocitelor şi spermatocitelor de ordinul II, diviziunea se

face în așa mod încît nu rămîn decît 23 de cromozomi, deci un număr înjumătățit haploid. Acest gen de diviziune se numește meioză sau *reducție cromatică*. Meioza se poate împărți în mai multe faze care corespund celor ale mitozei, cu deosebirea că în meioză profaza este mai lungă și divizată într-un mai mare număr de stadii. În stadiu

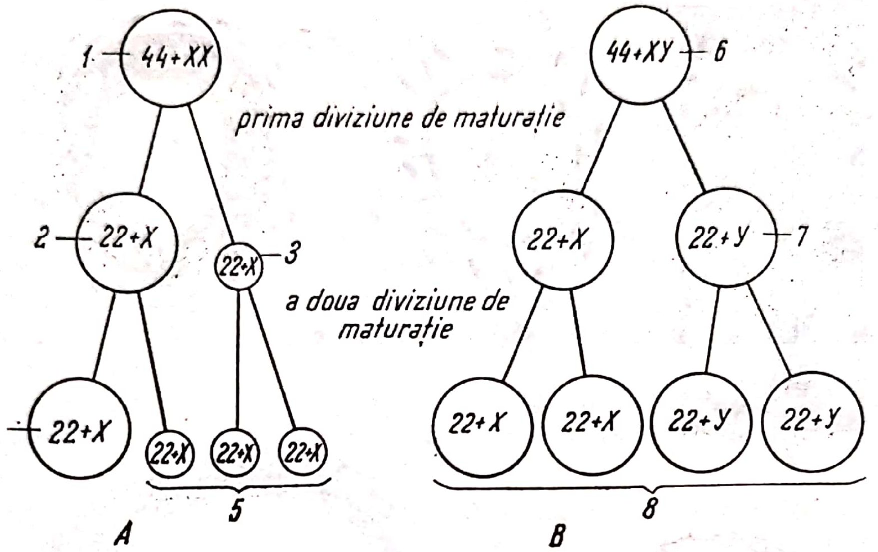


Fig. 4 — Schemă privind reducțiunea cromatică în timpul diviziunii de maturație (după J. Langman) :
1 — Ovocit de ordinul 1. 2 — Ovocit de ordinul 2. 3 — Ovocit matur. 4 — Globul polar. 5 — Spermatocit de ordinul 1. 6 — Spermatocit de ordinul 2. 7 — Spermatide. 8 — Prima diviziune de maturație. 9 — A doua diviziune de maturație.

leptoten cei 46 de cromozomi apar sub forma de mici filamente izolate. Urmează stadiul zigóten, în care cromozomii tomologi se apropie unul de altul și se acuplează longitudinal, nerămînînd astfel decît 23 de cromozomi. În cursul celui de al treilea stadiu *pahiten* fiecare cromozom se dedublează longitudinal cu excepția nivelului centromerului. În stadiul *diploten*, semifilamentele omologe se separă și rezultă o formă asemănătoare literei X, numită chiasma. Pot avea loc schimburi între unele porțiuni de cromozomi. Apoi în metafază diadele se acumulează pe fusurile celulare, migrează spre polii opuși și celulele se divid. Astfel, după prima diviziune meiotică fiecare celulă fiică conține un număr haploid de cromozomi.

În cazul ovocitului de ordinul 1 care conține 44 autosomi și 2 gonosomi XX, fiecare celulă-fiică va avea 22 autosomi și 1 gonosom X ; la spermatocitul de ordinul 1, diviziunea meiotică va conduce la doi spermatociți de ordinul 2, unul avînd 22 de autosomi și un gonosom X, iar celălalt tot 22 autosomi și un gonosom Y.

Apoi, atît spermatocitele cît și ovocitele de ordinul 2 vor suferi o a doua diviziune de maturație, păstrînd numărul haploid de cromozomi.

Prin fecundație se va realiza din nou numărul diploid de cromozomi.

După H e l l e r şi K l e r m o n t (1964), timpul de formare a unui spermatozoid, plecînd de la spermatogonia suşă, ar fi de 74 zile.

Ovogeneza (fig. 5). La nivelul mugurelui gonadic femel, începînd cu săptămîna a şasea de viaţă intrauterină, se produc două erupţii

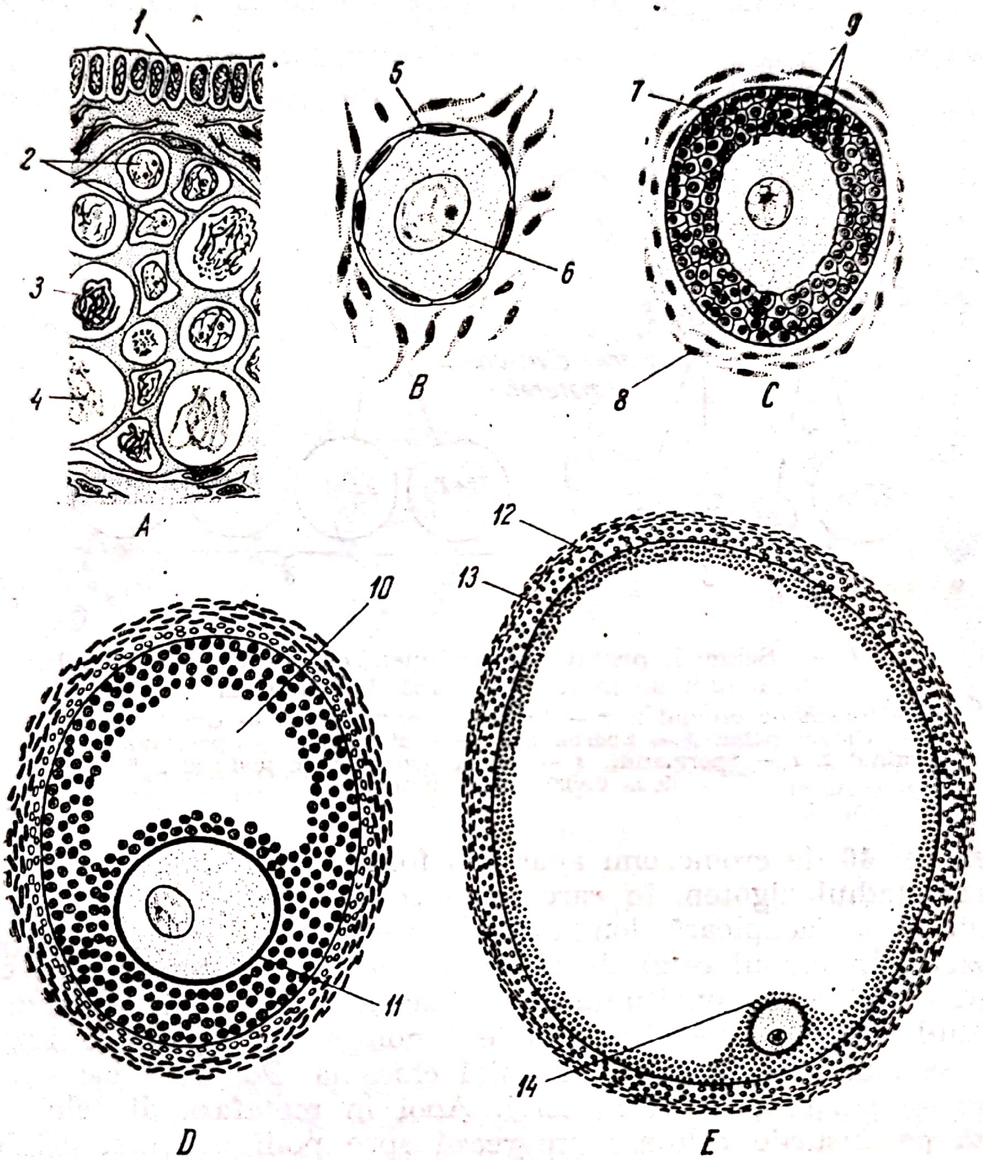


Fig. 5 — Ovogeneza (după J. Langman) :

A — Secţiune prin ţesutul ovarian al embrionului de 3 luni. *1* — Epiteliu ovarian. *2* — Ovogoniile. *3* — Ovocitul de ordinul 1 (stadiu leptotem). *4* — Ovocitul de ordinul 1 (stadiu zigotem). *B* — Foliculul primordial. *5* — Celule epiteliale aplatizate. *6* — Nucleul ovocitului de ordinul 1. *C* — Ovocit de ordinul 1 într-un stadiu avansat de dezvoltare. *7* — Membrană bazală. *8* — Ţesut conjunctiv ovarian. *9* — Membrana pelucida pe cale de formare. *D* — Ovocit de ordinul 1 cu cavitatea foliculară dezvoltată. *10* — Cavitatea foliculară. *11* — Membrana pelucidă. *E.* — Foliculul de Graaf. *12* — Teaca externă. *13* — Teaca internă. *14* — Cumulus ooforus.

succesive de cordoane sexuale, rezultînd dintr-o proliferare în profunzime a corticalei. Primele cordoane degenerează, cele următoare, conţinînd celulele germinale, ovogoniile, se vor organiza secundar în celule foliculare.

Ovogoniile se multiplică activ prin mitoze simple, și începînd cu a treia lună, se diferențiază în ovocite de ordinul I.

La sfîrșitul perioadei prenatale asistăm la: degenerescența ovogoniilor nediferențiate, împreună cu un mare număr de ovocite primare, amorsarea proceselor meiotice la ovocitele nedegenerate, și organizarea învelișului de celule foliculare, cu formarea foliculului primordial.

La naștere există 300 000 — 2 000 000 de ovocite de ordinul I, care au îndeplinit deja lunga lor profază, stadiu la care se opresc. Sfîrșitul primei diviziuni meiotice, anafaza și metafaza, vor avea loc numai după pubertate și vor interesa un număr mic de ovocite (300—400), celelalte fiind supuse din nou riscului degenerării.

Începînd cu pubertatea, cu ocazia fiecărui ciclu ovarian, cîteva folicule primordiale se transformă în folicule primare, avînd în centru un ovocit de ordinul I. În continuare cîteva dintre acestea vor evolua spre foliculi cavitari, ca în final un singur folicul să ajungă la maturitate.

În timp ce în jurul lui se întîmplă aceste transformări, ovocitul se mărește de volum și se acoperă cu un înveliș acelular, membrana pellucidă.

Studiile de microscopie electronică au demonstrat totuși complexitatea fenomenelor intraovocitare, relevate de creșterea progresivă a numărului de mitocondrii, lamele anulare și granulații dense dispuse la periferia lui. De asemenea, tot aceste studii au demonstrat că membrana pellucidă, este depatre de a fi un strat omogen, că ea este traversată de lungi prelungiri ale celulelor foliculare, care merg spre membrana ovocitară, ea însăși acoperită de microvilozități. Dispozitivul permite transferul de substanțe nutritive de la celulele foliculare, la ovocit, rezervele acestuia la specia umană fiind foarte reduse.

Ovulația (fig. 6)

În specia umană ovulația este spontană. Foliculul crește rapid, în orele ce preced ovulația. Epiteliul ovarian se subțiază la punctul cel mai proeminent și se formează aici o mică zonă avascularizată, stigma, locul unde se va produce dehiscența foliculară.

Celulele foliculare constituind cumulusul, suferă și ele o oarecare disociere, cu formarea de lacune care pregătesc eliberarea ovocitului.

Ovocitul de 150 microni în diametru, reia procesul de diviziune meiotică blocat în profază, intrînd în metafază. Diviziunea se desfășoară rapid, conducînd la două celule, una păstrînd volumul celulei mamă (este ovocitul de ordinul II), cealaltă foarte mică (primul globul polar).

Interfaza este foarte scurtă și a doua diviziune meiotică se înlănțuiește rapid, avînd loc după ovulație în trompă.

Data ovulației este situată cel mai adesea între a 12-a și a 15-a zi a ciclului menstrual. Perioada preovulatorie este variabilă, fiind

mai constantă perioada postovulatorie (14 zile). Între maturaţia foliculului ovarian şi modificările mucoasei uterine există o strînsă corelaţie atît dacă are (fig. 7) sau nu loc (fig. 8) fecundaţia.

Ruptura foliculară nu pare a se datora unei creşteri a presiunii intrafoliculare ci mai degrabă se poate presupune intervenţia unor

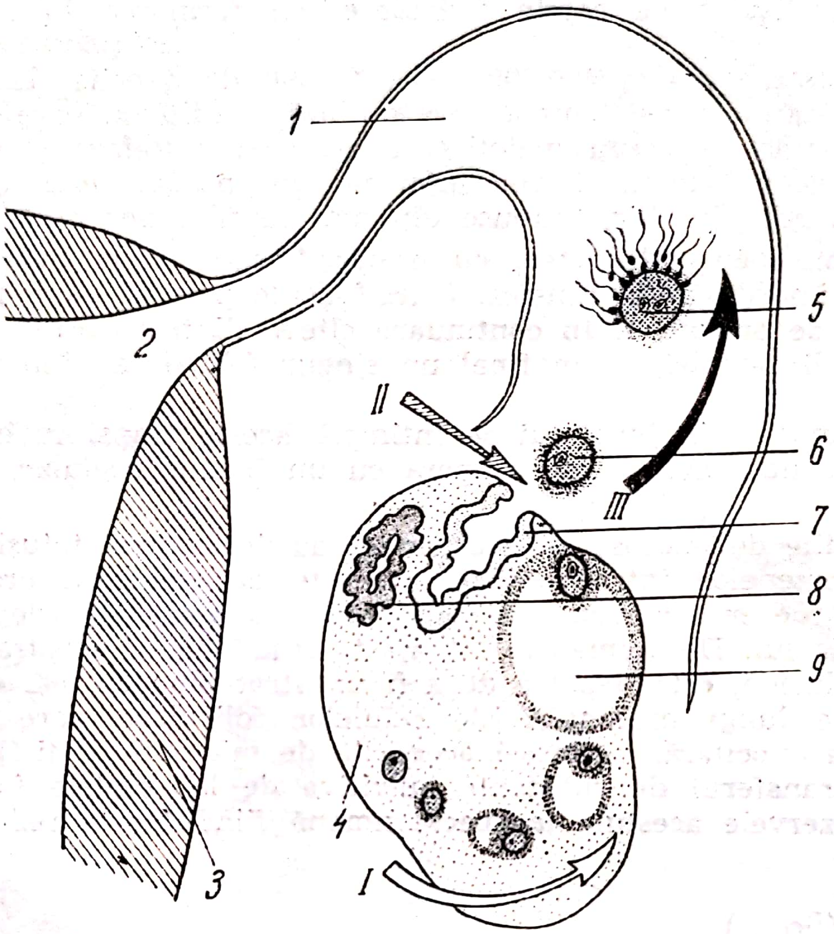


Fig. 6 — Maturaţia foliculului în ovar de la stadiul de ovocit, la cel de folicul de Graaf, ponta ovulară şi fecundaţia.

1 — Trompa uterină. *2* — Cavitatea uterină. *3* — Corpul uterin. *4* — Ovarul. *5* — Fecundaţia. *6* — Ovulul liber. *7* — Învelişul ovular (viitorul corp galben). *8* — Corpul galben. *9* — Foliculul matur. *I.* Procesul maturaţiei ovulului. *II.* Ponta ovulară (coincide cu prima mitoză de maturaţie şi eliminarea primului globul polar). *III.* Fecundaţia.

modificări proprii zonei stigma, hipovascularizării acestei zone, precum şi a unei activităţi enzimatice care antrenează dehiscenţa.

Nu se cunoaşte încă mecanismul care guvernează reluarea procesului meiotic. Dacă ar fi să admitem teoria lui Moricard (1940), rolul major în desfăşurarea acestui proces l-ar avea lichidul folicular.

Determinismul hormonal al fenomenului ovulatoriu, în totalitatea sa, este realizat de un raport precis între F.S.H. şi L.H. ale căror curbe de creştere şi descreştere în timpul unui ciclu sînt cunoscute.

Thomas (1969) presupune că ovulaţia ar fi declanşată de descărcarea brutală şi scurtă a L.H. din a 13-a — a 15-a zi a ciclului.

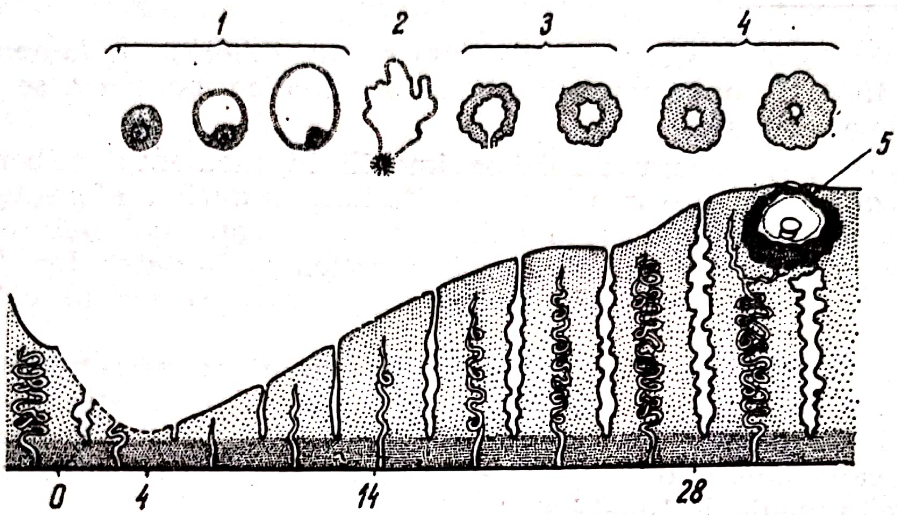


Fig. 7 — Modificările mucoasei uterine în condițiile producerii fecundației.

1 — Maturația foliculului ovarian. 2 — Ovulația. 3 — Corpul galben format. 4 — Corpul galben de sarcină. 5 — Blastocistul implantat. Fazele ciclului menstrual (durata 28 zile). 0—4 zile : fază menstruală (eliminarea mucoasei uterine). 4—14 zile : fază foliculinică (proliferare glandulară). 14—28 zile fază progesteronică (de implantare a oului).

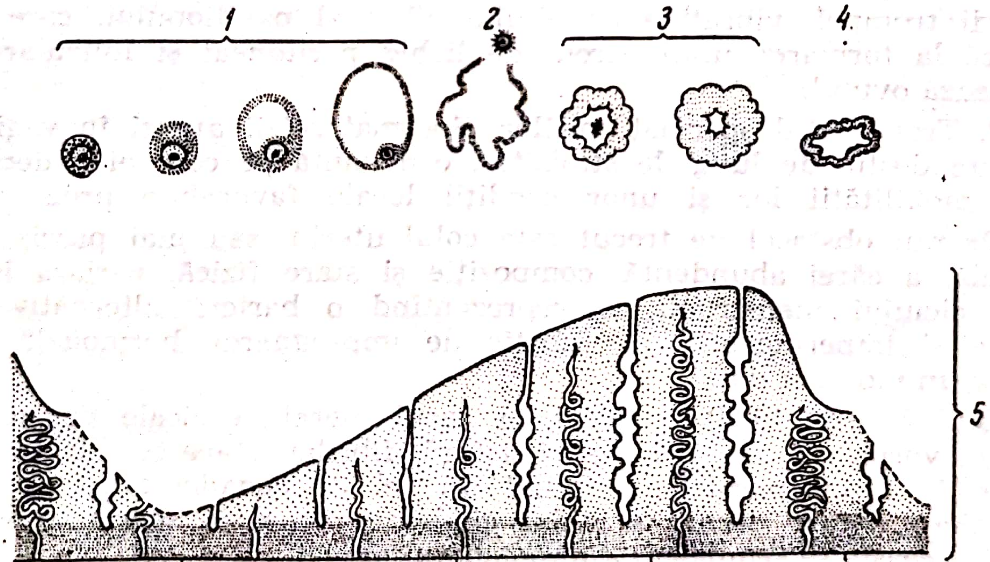


Fig. 8 — Corelația dintre ciclul ovarian și uterin în condițiile în care nu s-a produs fecundația (după J. Langman).

1 — Maturația foliculului ovarian. 2 — Ovulația (ovulul nefecundat are o viabilitate de maximum 48 ore). 3 — Corpul galben format. 4 — Regresia corpului galben. 5 — mucoasa uterină. Fazele ciclului menstrual (durata 28 zile). 0—4 zile : faza menstruală (eliminarea mucoasei uterine). 4—14 zile : fază foliculinică (proliferare glandulară). 14—28 de zile : fază progesteronică secretorie.

Formarea spermei

Spermatozoizii ajunşi la maturitate sînt eliberaţi în lumenul tubilor seminiferi, de unde vor urma căile spermatice, pentru a se acumula în veziculele seminale.

Progresiunea spermatozoizilor imobili în momentul eliberării lor, este realizată prin mişcarea cililor epiteliului conurilor eferente şi prin contracţia tunicii musculare a epididimului şi canalului deferent. Abia la nivelul epididimului, spermatozoizii cîştigă mobilitatea lor. Se poate spune, deci, că spermatozoizii termină maturizarea lor în căile spermatice.

În momentul ejaculării, ei sînt amestecaţi cu secreţiile testiculo-epididimare, veziculare şi prostatice, ansamblul lor constituind sperma.

H e l l e r (1969) arată că durata totală a tranzitului spermatozoizilor prin căile spermatice de la eliberarea lor pînă la apariţia în ejaculat, este în medie de 10—14 zile.

Transportul gameţilor

1. Trecerea ovulului în trompă. În momentul ovulaţiei, ovulul este captat de pavilionul trompei care se aplică pe suprafaţa ovarului, progresiunea lui spre orificiul trompei şi mai departe spre ampula tubară, unde va avea loc fecundarea, este asigurat de contracţiile musculaturii trompei, vibraţiile epiteliului ciliat al pavilionului, care conlucrează la formarea unui curent de lichid peritoneal şi folicular care antrenează ovulul.

2. Transportul spermatozoizilor. Spermatozoizii ajunşi în vagin au un drum destul de lung de străbătut, o distanţă pe care ei o depăşesc graţie mobilităţii lor şi unor condiţii locale favorabile progresiunii.

Primul obstacol de trecut este colul uterin, sau mai precis glera cervicală, a cărei abundenţă, compoziţie şi stare fizică, variază în tot cursul ciclului menstrual, ea reprezentînd o barieră alternativ permeabilă şi impermeabilă, în funcţie de impregnarea hormonală existentă la un moment dat.

O d e b l a d (1968) a arătat în cazul glerei cervicale permeabile, că este vorba de un gel cu structură fibrilară, aceste fibrile fiind dispuse în fascii paralele, formînd un fel de canalicule cu lărgimea de 3 microni, care permit şi chiar ghidează progresia spermatozoizilor. Situaţia aceasta se semnalează în momentul ovulaţiei.

În perioada luteală, această structură fibrilară este cu totul diferită, fibrilele realizînd o reţea densă cu spaţii interfibrilare de numai 0,3 microni, interzicînd orice penetrare.

Condiţiile fizice fiind realizate, progresiunea va depinde în exclusivitate de mobilitatea spermatozoizilor.

Dincolo de obstacolul cervical contracţiile uterine declanşate de descărcările de ocitocină date de excitarea colului uterin, vor reprezenta motorul principal al progresiunii spermatozoizilor. Se presupune

de asemenea, că unele substanţe de origine seminală — prostaglandinele — au în mod egal o acţiune motrice asupra uterului şi trompelor. Numărul spermatozoizilor care ajung la locul fecundaţiei nu a putut fi stabilit cu precizie la femei ; el depinde foarte mult de pH-ul cervical şi pH-ul vaginal.

În cursul tranzitului prin căile genitale feminine, spermatozoizii îşi dobîndesc capacitatea de a fi fecundaţi. Fenomenul numit „capacitare“, a fost studiat separat de către Chang şi Austin în 1951, ambii ajungînd la concluzia că această aptitudine este realizată prin contactul cu căile şi secreţiile genitale feminine, într-un timp variabil după specie (5—6 ore la iepure, 2—3 ore la şobolani).

Lucrările experimentale au demonstrat unele lucruri interesante, cum ar fi :

— influenţa secreţiilor uterine, tubare şi foliculare asupra capacităţii ;

— influenţa echilibrului hormonal, observîndu-se că progesteronul deprimă capacitatea ;

— specificitatea fenomenului, care pare a nu fi totală, secreţiile genitale ale unei specii putînd capacita, deşi mai dificil, spermatozoizii altei specii ;

— reversibilitatea fenomenului : spermatozoizii capacitaţi, supuşi acţiunii lichidului seminal, pierzîndu-şi proprietatea fecundantă. Factorul de decapacitare din lichidul seminal nu a putut fi însă separat şi identificat.

Mecanismul capacităţii este încă destul de obscur, studiile făcute neputîndu-l explica pe deplin. Bine demonstrată la multe specii animale, capacitarea nu a putut fi perfect demonstrată la primate şi la om. Tentativele de fecundare *in vitro* oferă argumente ipotezei că spermatozoizii umani sînt şi ei supuşi acestui fenomen.

Fecundarea (fig. 9)

În mod normal fecundarea are loc în ampula tubară, în orele care urmează ovulaţiei, supravieţuirea ovulului nefecundat părînd a fi limitată la cîteva ore.

Descrierea acestui fenomen la specia umană nu este completă. Se adoptă, în general, împărţirea fecundaţiei în 6 etape după Thibault (1969) :

— *Stadiul 0* constă în traversarea de către spermatozoizi a celulelor foliculare care înconjură ovulul, şi a membranei pellucide. Mecanismul acestei traversări este de natură enzimatică, enzimele provenind prin liberarea conţinutului acrozomial. Trecerea membranei pellucide, tangenţial la suprafaţa ovulului, este ajutată şi de propulsia realizată de flagel. Menţionăm faptul că în condiţiile realizării contactului dintre spermatozoid, ovul, la suprafaţa ovulului apar o serie de vezicule corticale care plesnesc creîndu-se un spaţiu între suprafaţa ovulului şi coroana radiată, intervenind la acest nivel mecanisme enzimatice care favorizează pătrunderea spermatozoidului în ovul (Stark).

— *Stadiul I* este realizat prin contactul care se stabilește între microvilozitățile ovulului și zona postacrozomială a capului, prin fuzionarea celor două membrane și includerea capului spermatozoidului, printr-un proces de fagocitoză (B e d f o r d — 1970). Modul de pene-

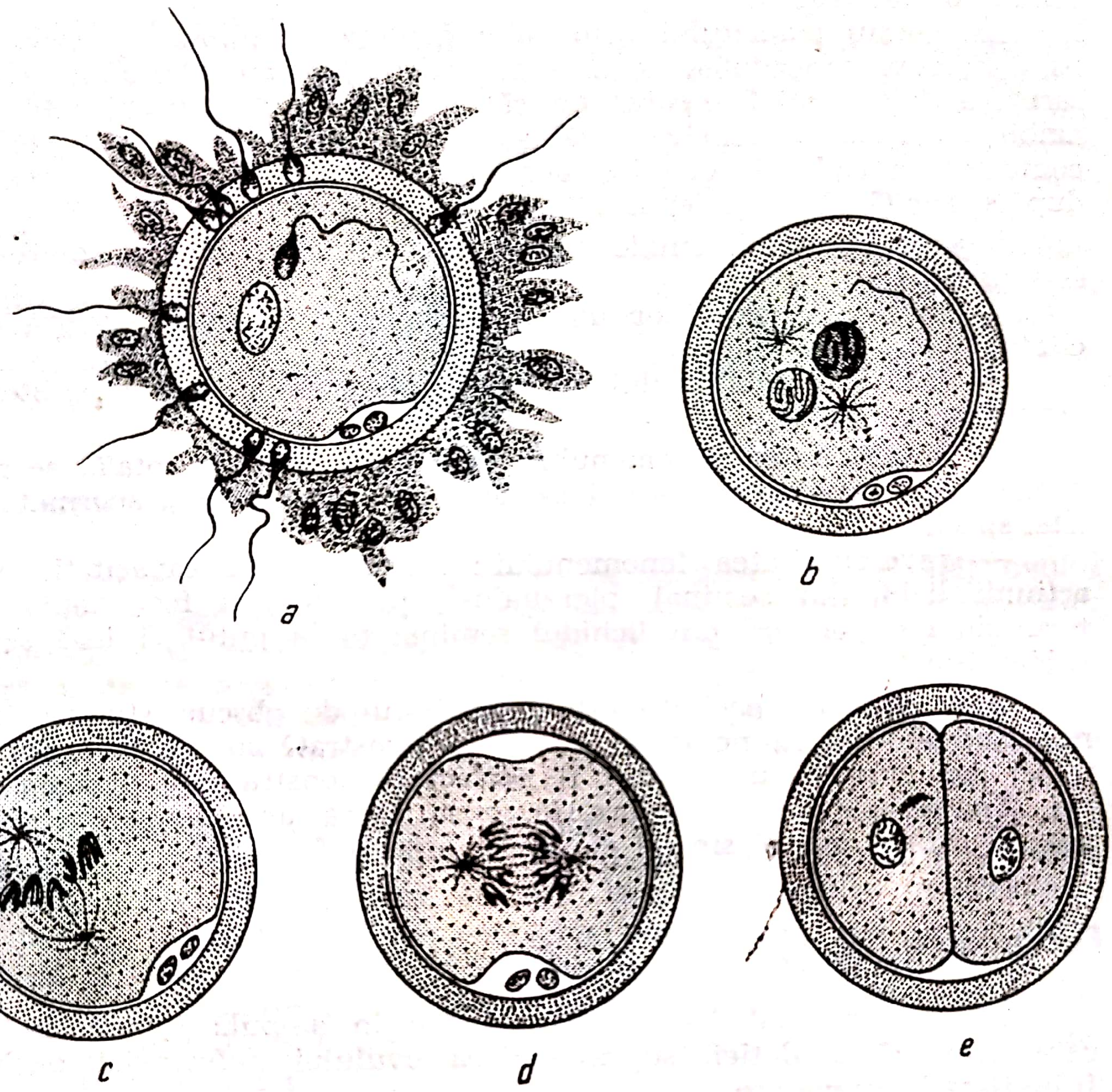


Fig. 9 — Fenomenele morfologice ale fecundației (după Tuchman-Duplesis).
a — spermatozoidul pătrunde în ovul (se elimină al doilea globul polar) ; *b* — formarea celor doi pronuclei ; *c* — metafaza primei mitoze de segmentare (se reconstituie numărul normal de cromozomi) ; *d* — anafaza primei mitoze de segmentație ; *e* — primele două blastomere înconjurate de zona pelucidă.

trare la mamifere, este deci mixt, asociind o fuziune a membranelor și o fagocitoză.

— *Stadiul II* constă în includerea piesei intermediare, împreună cu coada, detașarea piesei intermediare cu antrenarea centriomului proximal, emiterea celui de al doilea globul polar în spațiu perivitelin.

— *Stadiul III* este realizat de umflarea ansamblului capului spermatozoidului și formarea pronucleusului masculin care se deplasează spre centrul celulei. Tot în acest stadiu se formează spermasterul, ple-

cînd de la centriolul piesei intermediare, care atrage pronucleusul feminin spre cel masculin.

— *Stadiul IV* este cel în care are loc duplicarea A.D.N.-ului înaintea primei diviziuni de segmentare. Pronucleii sînt apropiaţi la centrul celulei.

— *Stadiul V* se realizează prin lipirea strînsă a pronucleilor dar fără fuzionarea lor cu adevărat. Cromozomii sînt în curs de formare, membranele nucleare dispar şi prima mitoză de segmentare se termină, conducînd la primele două blastomere.

Oul în primele trei săptămîni

Prima săptămînă (fig. 10)

Există puţine date în legătură cu această perioadă. Informaţiile cele mai numeroase şi mai precise, privind transformările oului, rezul-

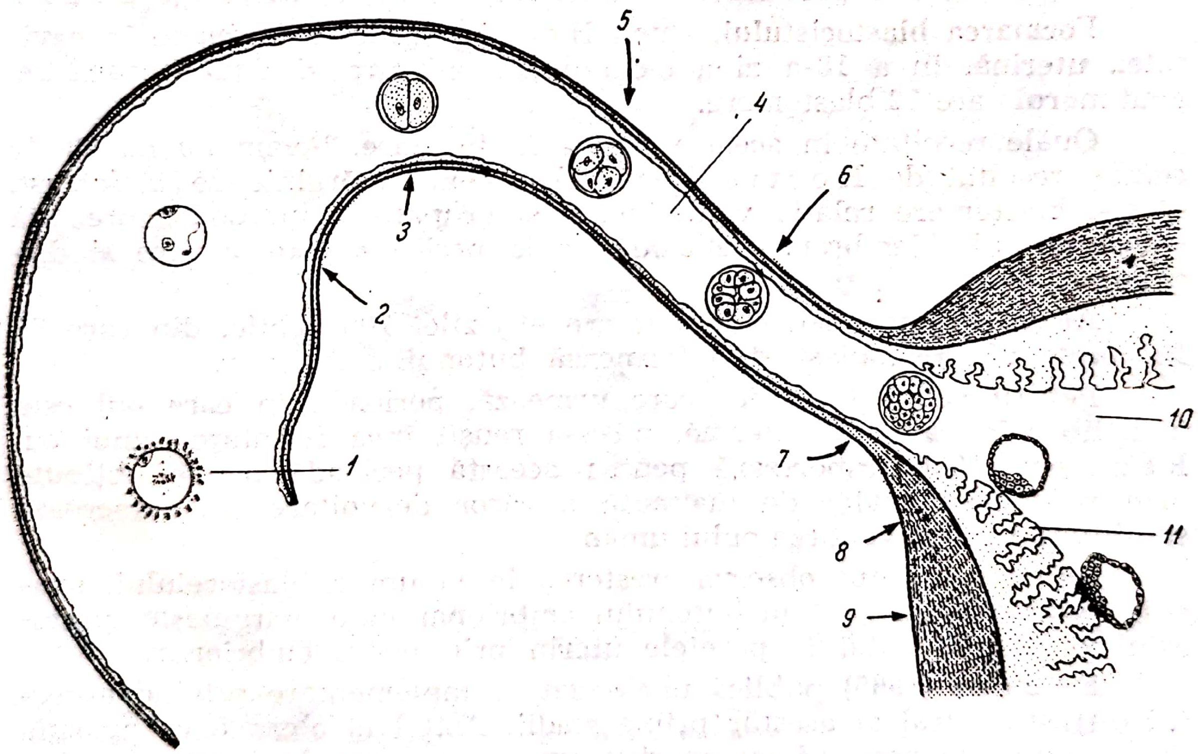


Fig. 10 — Evoluţia oului în prima săptămînă de dezvoltare.

1 — Ovulul înconjurat de spermatozoizi. *2* — Fecundaţia. *3* — Zigotul în stadiul de 2 blastomere (după 30 ore de la fecundaţie). *4* — Trompa uterină. *5* — Zigotul în stadiu de 4 blastomere (după 40—50 de ore de fecundaţie). *6* — Stadiu de 8 blastomere (după 60 de ore). *7* — Stadiu de 16 blastomere (a 4-a zi). *8* — Blastocist liber (a 5-a zi). *9* — Implantaţia (între 6 şi 20 zile de la începutul ultimei menstruaţii). *10* — Cavitatea uterină. *11* — Mucoasa uterină.

tat din experienţele de fecundare şi de cultură in vitro. Zigotul format prin fecundare începe un lung proces de segmentare, suportînd la

specia umană o diviziune totală și egală. Observațiile făcute pe ouăie cultivate in vitro, au permis stabilirea următoarei cronologii :

— stadiul de două blastomere = 30—38 ore de la fecundație ;
— stadiul de patru blastomere = 38—46 ore de la fecundație ;
— stadiul de opt blastomere = 51—62 ore de la fecundație ;
— stadiul de 16 blastomere = 85 ore de la fecundație.

Întregul proces se petrece în interiorul membranei pellucide și are ca rezultat final formarea unei morule care atunci cînd are 12—16 blastomere, ajunge în cavitatea uterină. Abia în stadiul de morulă se va observa o diferență dimensională a celulelor, celulele mici de la periferie fiind la originea trofoblastului, iar celulele mai mari din interiorul acestei sfere, la originea butonului embrionar.

În timpul acestor 3—4 zile, oul a parcurs lungimea trompei uterine, grație contracției musculaturii tubare și mișcărilor cililor epiteliului, care întreţin un curent ce antrenează oul în cavitatea uterină. Viteza tranzitului este variabilă după segmente și durata acestuia depinde într-o oarecare măsură de echilibrul hormonal. Bennett (1969), a demonstrat că administrînd estrogeni, durata acestui tranzit este scurtată, estrogenii producînd o accelerare a peristaltismului trompei.

Formarea blastocistului. După Hertig (1960) oul ajunge în cavitatea uterină, în a 18-a zi a ciclului sau a patra zi după fecundare, cînd morula are 12 blastomere.

Ouăle recoltate în această perioadă sînt rare. Pe un ou cu 58 de celule, recoltat de Hertig, apare blastocelul, mărginit de trofoblast. Cîteva blastomere relativ voluminoase și grupate la un pol, reprezintă embrioblastul. Membrana pellucidă de la periferie este subțire și discontinuă.

Al doilea specimen cunoscut are $4^1/_2$ zile, 105 celule, din care 97 fac parte din trofoblast și 8 formează butonul embrionar.

Pentru cele 48 de ore care urmează, perioadă în care oul este încă liber în cavitatea uterină, nu s-a reușit încă recoltarea unui ou. Ramsey (1960) raportează pentru această perioadă datele obținute prin recoltarea ouălor de maimuță a căror dezvoltare au numeroase similitudini cu dezvoltarea oului uman.

Astfel s-a putut observa creșterea în volum a blastocelului, apariția endoblastului pe fața butonului embrionar care mărginește blastocelul și fixarea oului la peretele uterin prin podul embrionar.

Enders (1965) publică unele date complementare privind aspectul ultrastructural al acestor prime stadii. Astfel el observă că apariția blastocelului se asociază cu apariția unor complexe de joncțiune între membranele celulelor trofoblastice, care asigură o perfectă coeziune acestui înveliș unistratificat. Citoplasma lor conține în afară de vacuolele de glicogen, o ergastoplasmă și ribozomi din ce în ce mai numeroși pe măsura dezvoltării oului.

Celulele butonului embrionar au o dispoziție laxă, cu spații intercelulare mari, iar celulele foiței endoblastice, separate de restul oului printr-o membrană amorfă, se recunosc prin prezența unor cisterne ergastoplasmice foarte dezvoltate.

Cole (1965) observînd dezvoltarea in vitro a ouălor de mamifere, face două constatări despre care ne putem întreba dacă nu cumva sînt valabile şi pentru oul uman şi anume:

— blastocistul prezintă la sfîrşitul acestui stadiu un fel de contracţii care determină dispariţia aproape completă a blastocelului ;

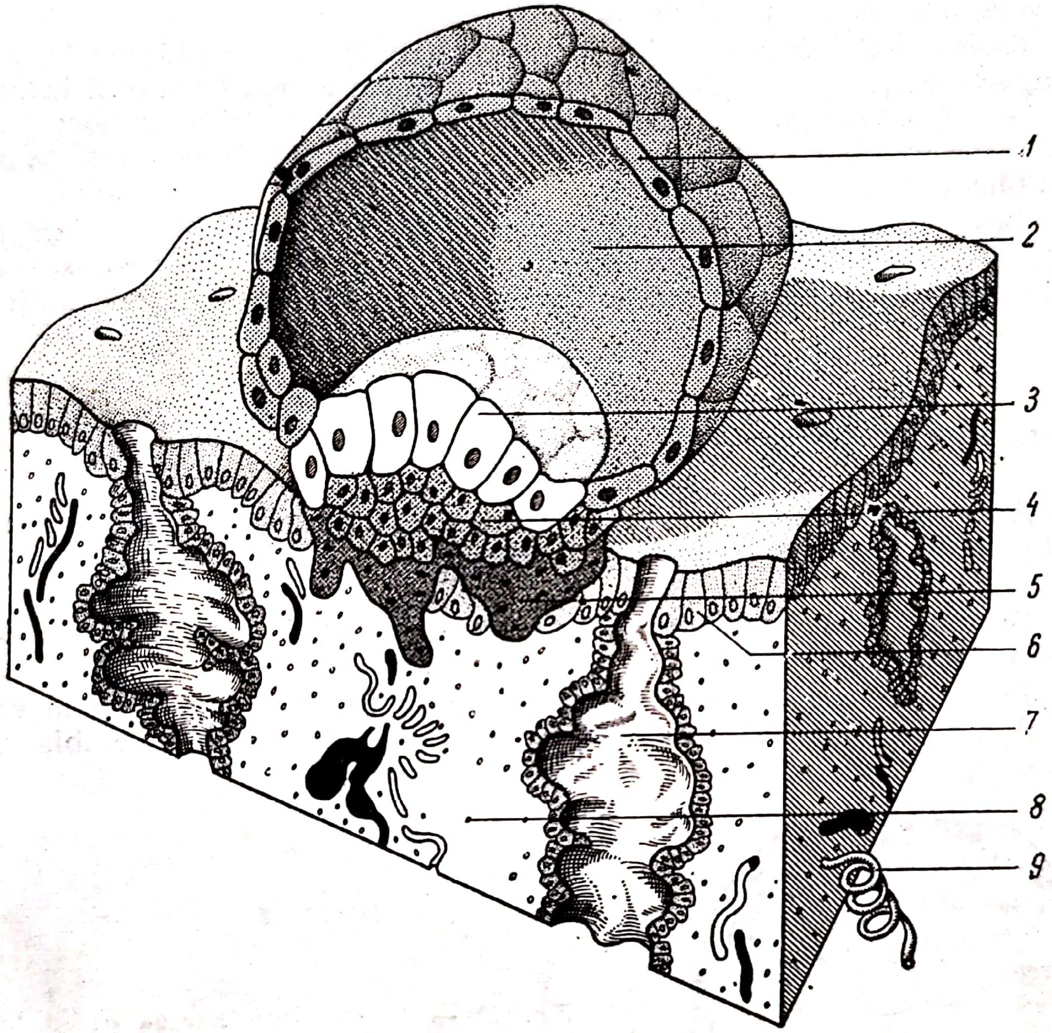


Fig. 11 — Reprezentarea blastocistului pe cale de implantare în mucoasa uterină

1 — Citotrofoblast. 2 — Blastocel. 3 — Butonul embrionar. 4 — Citotrofoblastul. 5 — Sinciţiotrofoblastul. 6 — Epiteliul mucoasei uterine. 7 — Glandele uterine dilatate. 8 — Celulele conjuctive pe cale de transformare deciduală. 9 — Arterele spiralate.

— membrana pellucidă se pierde nu printr-o liză progresivă, ci prin abandonarea ei.

Începutul implantării. Implantarea se face din a 6-a — a 7-a zi de la fecundare, deci în a 20-a zi a ciclului.

Fixarea blastocistului se face totdeauna prin polul embrionar. Graţie activităţii litice a citotrofoblastului. În acest stadiu butonul embrionar începe să se individualizeze net de trofoblast (fig. 11).

La om, locul preferenţial de implantare este fundul şi peretele posterior uterin, fenomen cu un determinism încă insuficient explicat.

Rolul hormonilor ovarieni în ansamblul procesului este capital. Implantarea se produce atunci cînd după o acţiune pregătitoare, datorată progesteronului, survine o scurtă secreţie de estrogeni. Sub această dublă influenţă, endometrul devine receptiv, în timpul unei scurte perioade, numită „de competenţă“.

Observaţiile făcute de P s y h o y o s (1969) asupra nidaţiei la şobolancă, l-au condus la emiterea ipotezei, conform căreia hormonii influenţează endometrul. Acesta, în afara perioadei scurte cînd suportă incitaţia estrogenică, elaborează un factor represiv care blochează dezvoltarea blastocistelor.

Desfăşurarea fazei de agăţare şi începerea penetraţiei endometrului este total necunoscută la specia umană şi pentru că procesul este specific fiecărei specii nu putem face referinţe precise la datele obţinute de la animale.

A doua săptămînă

Această perioadă este bogată în evenimente care se petrec la nivelul butonului embrionar, a anexelor, a trofoblastului şi a endometrului.

Butonul embrionar se transformă în cursul săptămînii a doua într-un disc cu două foiţe.

Pe oul de 6 zile apare o foiţă monostratificată, reprezentînd ectoblastul primar (fig. 12), iar la 8 zile pe faţa inferioară a ectoblastului

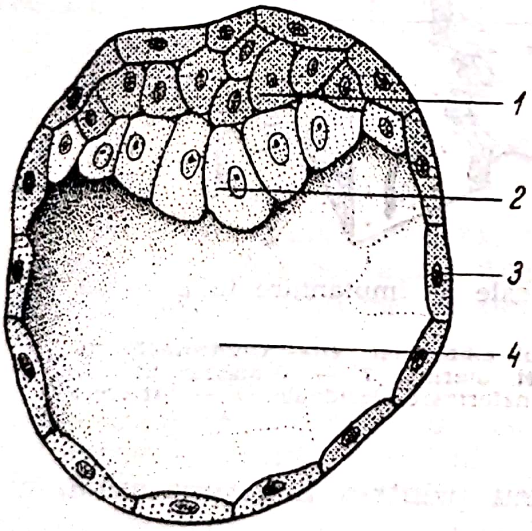


Fig. 12 — Blastocistul în ziua a 6-a (ectoblastul începe să apară).
1 — Celule trofoblastice. 2 — Ectoblastul ; 3 — Citotrofoblastul. 4 — Blastocelul.

se diferenţiază entoblastul care, prelungindu-se, va delimita lecitocelul (fig. 13).

În interiorul butonului embrionar, deasupra ectoblastului, este formată la acest specimen o mică cavitate aplatizată, cavitatea amniotică.

Endoblastul primar și ectoblastul formează astfel un disc embrionar didermic (fig. 14).

Menționăm că în ziua a 11-a — a 12-a lecitocelul (sacul vitelin primar) prin căptușirea lui de către membrana H e u s e r, o fină peli-

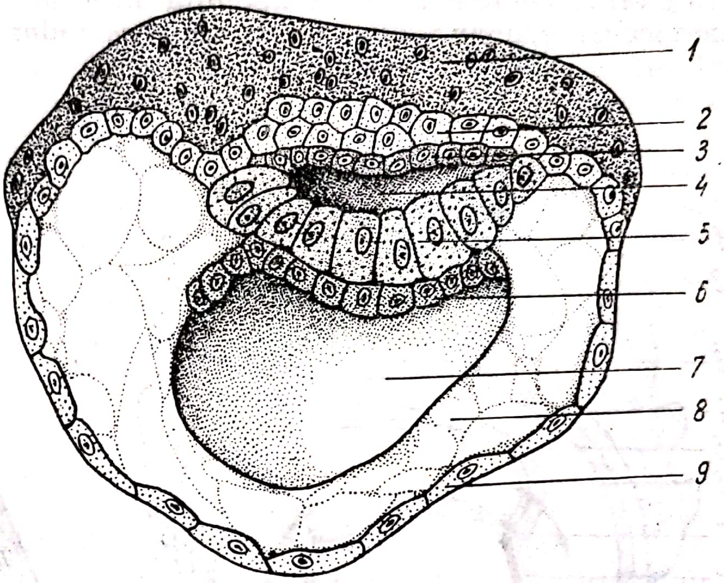


Fig. 13 — **Blastocistul în ziua a 8-a (endoblastul se diferențiază pe fața inferioară a ectoblastului).**

1 — Sincițiotrofoblast. 2 — Citotrofoblast. 3 — Amnios. 4 — Cavitatea amniotică. 5 — Ectoblast. 6 — Entoblast (disc embrionar). 7 — Lecitocel. 8 — Mezenchimul extraembrionar. 9 — Citotrofoblast.

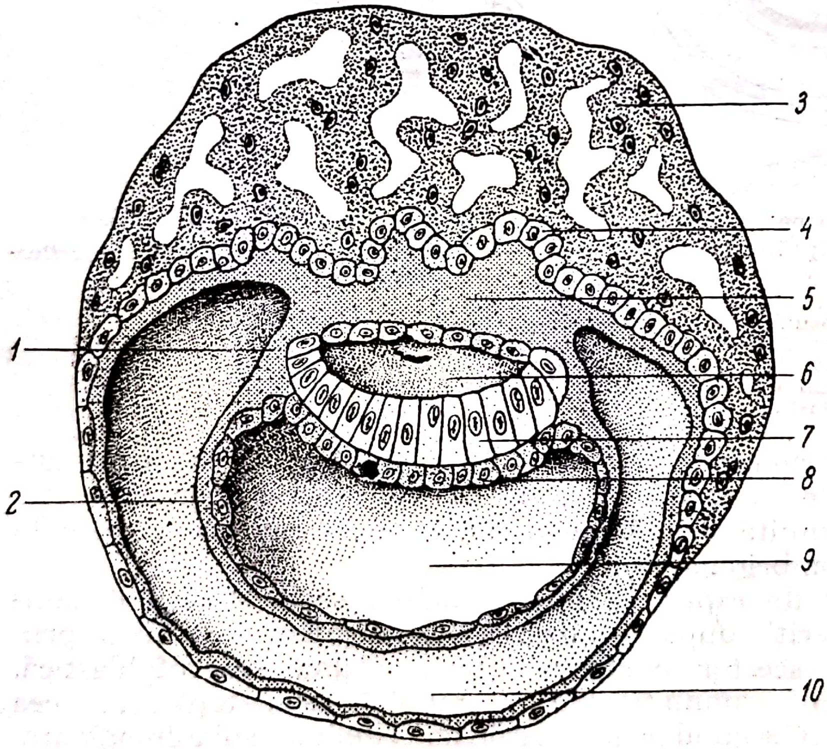


Fig. 14 — **Blastocistul la sfîrșitul celei de a 2-a săptămîni.**

1 — Somatopleura (mezenchimul care dublează amniosul). 2 — Splanhnopleura (mezenchimul care dublează ectoblastul lecitocelului). 3 — Sincițiotrofoblastul. 4 — Citotrofoblastul. 5 — Pediculul embrionar. 6 — Cavitatea amniotică. 7 — Ectoblast. 8 — Entoblast (discul embrionar). 9 — Lecitocelul. 10 — Celomul.

culă săracă în celule, în continuarea foiței entoblastice va lua forma definitivă.

Spațiul cuprins între trofoblast și edificiul embrionar va fi umplut de magma reticulară, sau mezoblastul embrionar, de asemenea de origine trofoblastică. Ea este mai condensată în jurul tinerei formațiuni

embrionare, pe fața interioară a trofoblastului și în dreptul polului animal al blastocistului, edificînd un rudiment de pedicul de fixație pentru formațiunea embrionară excentrată.

De-a lungul membranei H e u s e r, foița endoblastică dă naștere unui strat celular care va delimita în final o cavitate mai mică decît lecitocelul primar ; este lecitocelul secundar sau vezicula vitelină în întregime căptușită de endoblast.

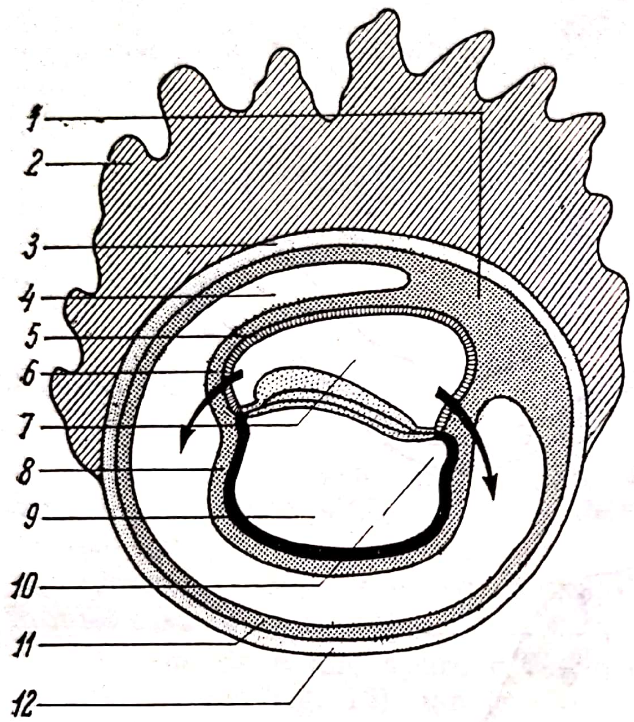


Fig. 14 bis — Dezvoltarea anexelor (a doua și a treia săptămînă).

1 — Pediculul embrionar. 2 — Sincițiotrofoblastul. 3 — Citotrofoblastul. 4 — Celomul extraembrionar. 5 — Amniosul. 6 — Somatopleura. 7 — Cavitatea amniotică. 8 — Splanhnopleura. 9 — Lecitocelul. 10 — Diverticulul alantoidian. 11 — Mezenchimul extraembrionar. 12 — Citotrofoblastul.

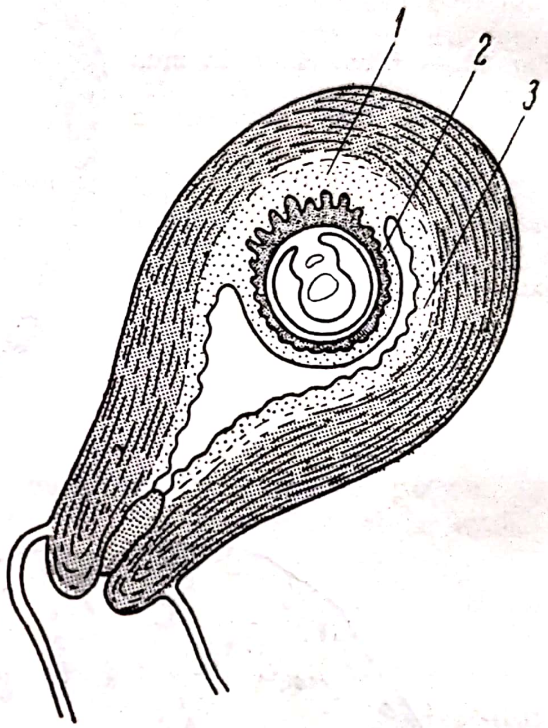


Fig. 15 — Formarea caducii.

1 — Caduca bazală. 2 — Caduca reflectată. 3 — Caduca parietală.

Mezoblastul embrionar, condensat sub trofoblast și în jurul ansamblului constituit de cavitatea amniotică, discul embrionar și lecitocelul secundar, va delimita prin lamele sale o vastă cavitate cunoscută sub numele de celom embrionar.

Cu toate că sînt de aspect identic, lamele mezoblastice sînt definite prin termeni diferiți, după localizarea lor, termeni justificați prin evoluția ulterioară a acestor elemente. Astfel, lama subtrofoblastică, care acoperă epiteliul amniotic, este numită somatopleură, cea care acoperă lecitocelul secundar sau vezicula vitelină, splanhnopleură, iar cea care dublează restul trofoblastului, lama corială, care împreună cu citotrofoblastul și sincițiotrofoblastul va forma corionul, care reprezintă învelișul ovular (fig. 14 bis).

Modificările trofoblastului. Pe oul uman de 7 zile și jumătate se observă o îngroșare a trofoblastului în zona unde are loc contactul cu

mucoasa uterină. În acest loc trofoblastul este constituit din două foițe : una superficială, mai groasă, sincițială, numită sincițiotrofoblast, alta profundă purtînd numele citotrofoblast, formînd unicul înveliș al oului în partea situată spre cavitatea uterină.

Stratul sincițiotrofoblastic se va întinde progresiv la suprafața oului pe măsura nidației, astfel încît în ziua a 12-a oul este complet nidat și acoperit de foița sincițiotrofoblastică.

Modificările endometrului. Modificările endometrului se concretizează prin transformarea lui deciduală. Vor lua naștere : caduca bazală, cuprinsă între ou și peretele uterin, caduca reflectată, acoperind oul spre lumenul cavității uterine și caduca adevărată sau parietală acoperind restul cavității uterine (fig. 15).

La sfîrșitul săptămînii a II-a se remarcă la nivelul discului embrionar începutul apariției unei a treia foițe, iar la nivelul trofoblastului încep să se organizeze formațiuni radiare, vilozitare.

A treia săptămînă

Transformările la nivelul discului embrionar. Evenimentele care se petrec la nivelul discului embrionar în cursul acestei săptămîni, definesc gastrulația, cu formarea celei de a treia foițe embrionare.

La sfîrșitul săptămînii a II-a, discul embrionar începe să se alungească în unul din diametrele sale. Înspre a 15-a zi, în axa acestui oval și în partea care mai tîrziu se va dovedi a fi caudală, se schi-

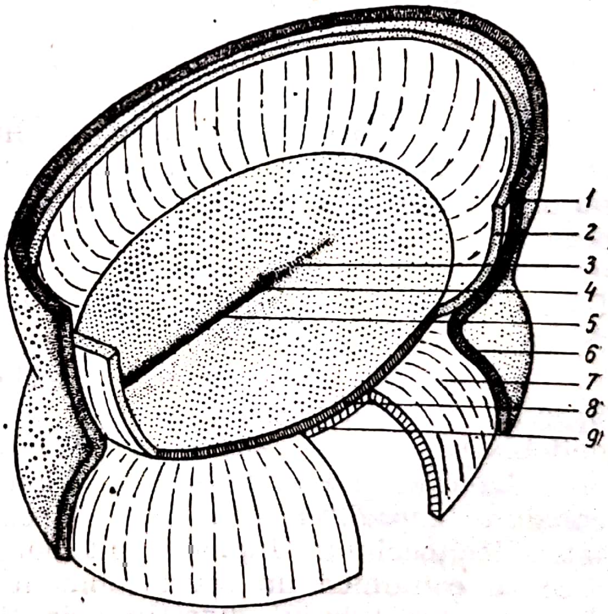


Fig. 16 — Embrion uman de 15—16 zile văzut pe fața dorsală.
1 — Somatopleura. *2* — Amnios. *3* — Prelungirea cefalică. *4* — Nodulul Hensen. *5* — Linia primitivă. *6* — Splanhnopleura. *7* — Entoblastul lecitocelului. *8* — Ectoblast. *9* — Entoblast.

țează începutul liniei primitive care se va continua pînă la mijlocul cîmpului embrionar, unde se va termina într-un nodul — nodulul H e n s e n (fig. 16).

Secțiunile transversale practicate în diferite puncte, au arătat că linia primitivă este constituită printr-o proliferare intensă și o inva-

ginare a celulelor ectoblastice în profunzime (fig. 17). Celulele ectoblastice invaginate în acest fel, vor plonja şi lateral, formînd o nouă foiţă embrionară, în continuare cu ectoblastul, situată între ectoblast şi endoblast şi perfect separată de aceasta din urmă. Această nouă foiţă este mezoblastul primitiv şi este constituită din celule cu dispoziţie mai laxă decît la nivelul ectoblastului.

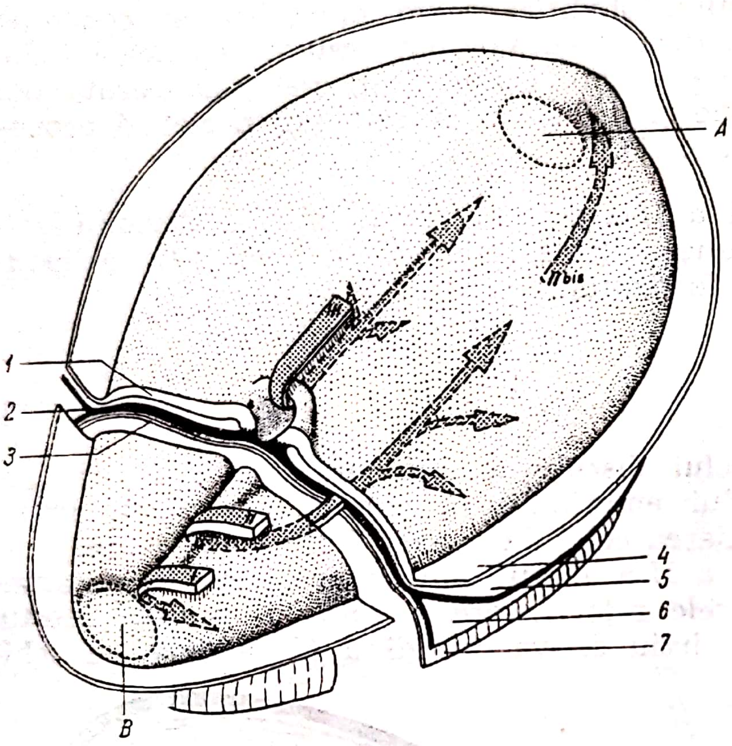


Fig. 17 — Vedere generală a migraţiilor celulare în timpul gastrulaţiei (săgeţile arată direcţia de mişcare a celulelor ectoblastice) (după Tuchman-Duplesis).

1 — Ectoblast. 2 — Mezoblast. 3 — Entoblast. 4 — Amnios. 5 — Somatopleura. 6 — Splanhnopleura. 7 — Entoblastul lecitocelului. *I* — Originea mezoblastului extremităţii caudale. *II* — Originea mezoblastului lateral. *II bis* — O parte a mezoblastului lateral care atinge extremitatea cefalică. *III* Originea materialului cordal (invaginat la nivelul nodulului Hensen). *A*, *B* — Zonele în care mezoblastul nu se interpune între ecto- şi entoblast : viitoarele membrane faringiană (A) şi cloacală (B).

Foarte repede după formarea liniei primitive se dezvoltă, plecînd de la nodulul Hensen, o prelungire care progresează spre extremitatea anterioară a discului embrionar, fără s-o atingă niciodată. Este aşa-numita „prelungire cefalică“, care pe secţiune transversală îmbracă aspectul unui organ tubuliform, cunoscut sub denumirea de canal Lieberkühn sau canal cordal, net separat de ectoblast şi aderent de endoblast (fig. 18).

În ziua a 18-a peretele inferior al canalului, fuzionat cu endoblastul, dispare, lăsînd peretele superior în continuitate laterală cu endoblastul. Acest perete superior va forma placa cordală (fig. 19).

La nivelul nodulului Hensen, mai persistă un scurt segment al canalului cordal, care va face să comunice cavitatea amniotică şi cavitatea lecitocelului. Înglobat ulterior în procesul de neurulaţie, el va face să comunice un scurt moment cavitatea tubului neural primitiv, cu cavitatea tubului digestiv primitiv, sub denumirea de canal neurenteric.

Înspre a 20-a zi, placa cordală se izolează din nou de endoblast, care se reconstituie sub ea într-o foiţă continuă. Elementele constituind anterior placa cordală, formează coarda dorsală, element celular plin (fig. 20).

În fața nodulului H e n s e n și lateral corzii, secțiunile transversale pun în evidență două lame laterale de mezoblast care par a proveni din mezoblastul format la nivelul liniei primitive. Acest mezo-

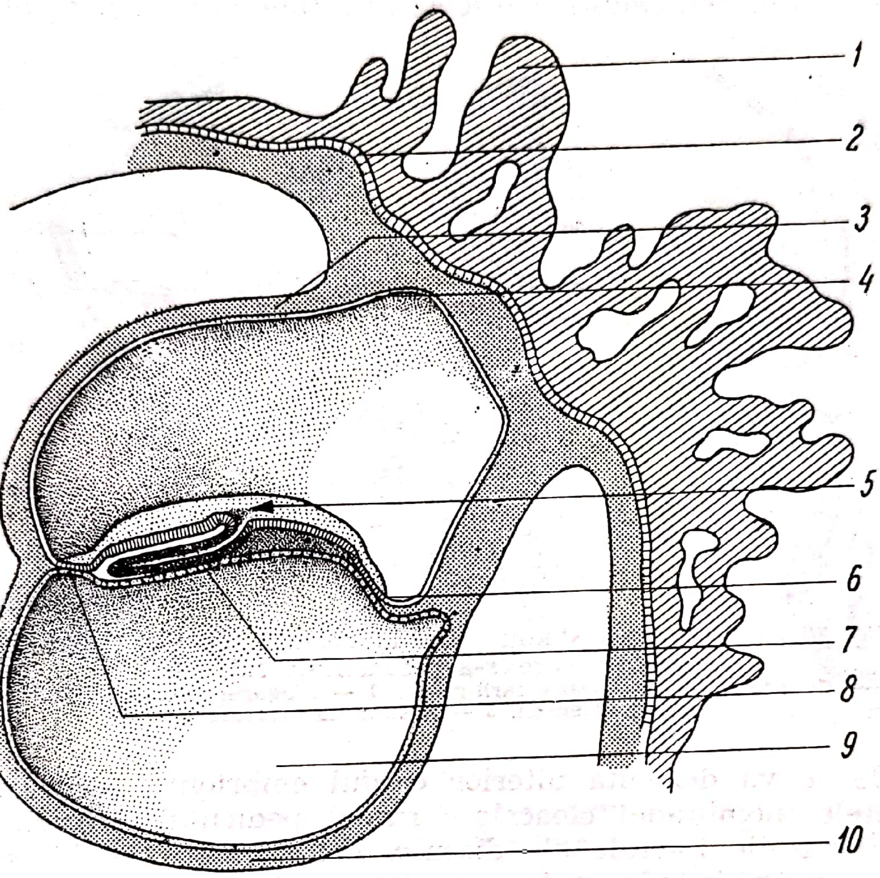


Fig. 18 — Primul stadiu : canalul cordal (secțiune longitudinală) (după Tuchman-Duplesis).

1 — Sincițiotrofoblastul. 2 — Citotrofoblastul. 3 — Somatopleura. 4 — Amnios. 5 — Lecitocelul. 6 — Nodulul Hensen. 7 — Membrana cloacală. 8 — Canalul cordal. 9 — Membrana faringiană. 10 — Splanhnopleura.

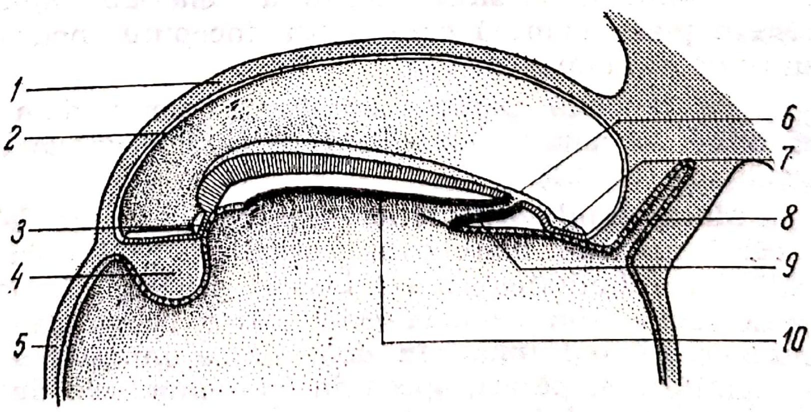


Fig. 19 — Al doilea stadiu : placa cordală (resorbția planșeului canalului — a 19-a zi) (după Tuchman-Duplesis).

1 — Somatopleură. 2 — Amnios. 3 — Membrana faringiană. 4 — Mugurele cardiac. 5 — Splanhnopleura. 6 — Nodulul Hensen. 7 — Membrana cloacală. 8 — Alantoida. 9 — Restul canalului cordal. 10 — Placa cordală.

blast se va întinde în final pe toată suprafața discului embrionar, intercalat între ectoblast și endoblast, în afara a două zone unde ectoblastul și endoblastul rămîn lipite. Aceste zone vor constitui : membrana farin-

giană, punctul terminus al prelungirii cefalice și membrana cloacală, situată în spatele extremității caudale a liniei primitive.

Trebuie arătat faptul că lamele mezoblastice ocolesc aceste două zone și se reîntîlnesc apoi înaintea membranei faringiene într-un teri-

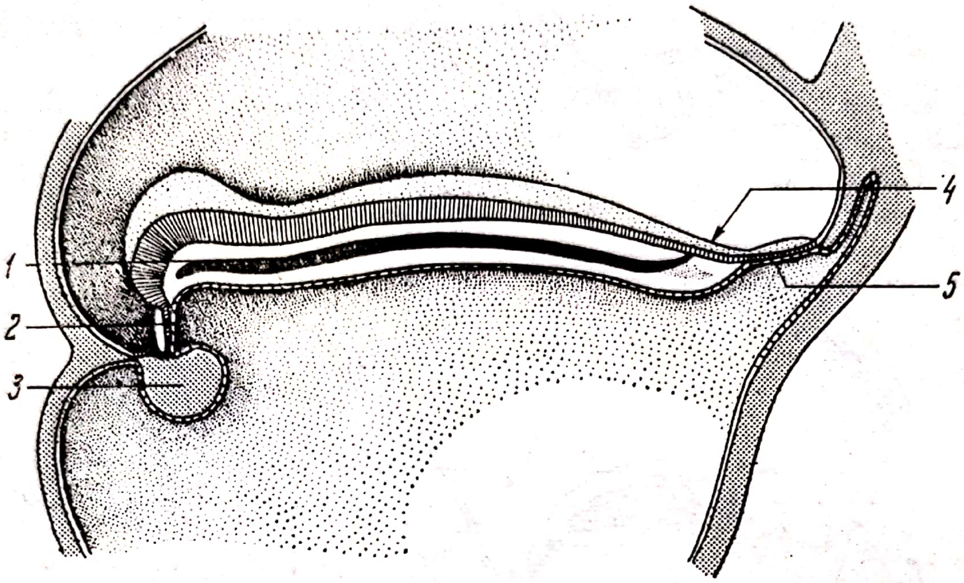


Fig. 20 — Al treilea stadiu : coarda dorsală (ea este izolată de entoblast care s-a reconstituit sub ea).
1 — Coarda. 2 — Membrana faringiană. 3 — Mugurele cardiac. 4 — Nodului Hensen. 5 — Membrana cloacală.

toriu unde se va dezvolta ulterior cordul embrionar (aria cardiogenă) și în spatele membranei cloacale formînd pediculul embrionar.

Pe marginile laterale ale discului embrionar se stabilește o continuitate a mezoblastului intraembrionar cu lamele somatopleurei și splanhnopleurei, aparținînd mezoblastului extraembrionar.

În cursul celor două-patru zile, cît durează acest proces, discul ajunge la 1,5 mm lungime și 0,2—0,6 mm grosime, luînd o formă alungită cu o extremitate cefalică largă și una caudală subțire.

Înainte de sfîrșitul celei de a treia săptămîni, din ectoblast va lua naștere placa neurală care indică începutul neurulației, proces care va cuprinde săptămîna a IV-a.

Pe de altă parte mezoblastul paramedian se îngroașe notabil, anunțînd formarea somitelor care caracterizează de asemenea perioada următoare (fig. 21).

Mecanismul gastrulației. De unde provine foița cordomezoblastică, a cărei apariție marchează gastrulația ? Simpla analiză morfologică, arătînd continuitatea cu ectoblastul primar, dă lămuriri asupra filiației acestei foițe, din celulele ectoblastice. Neputîndu-se studia încă acest fenomen pe oul uman în dezvoltarea internă, s-au utilizat datele de la mamifere și păsări, specii în care procesele de gastrulație sînt similare celor ale oului uman.

Pe ouăle de amfibie, tehnica marcajelor colorate V o g t, a permis să se urmărească cu precizie mișcarea și evoluția fiecărei zone ectoblastice, stabilindu-se o așa-numită „hartă a teritoriilor pre-

zumtive", mai precis o hartă a direcţiilor luate de diferite grupe celulare ectoblastice.

Mecanismele care antrenează aceste mişcări ale celulelor ectoblastice şi provoacă invaginarea nu sînt cunoscute.

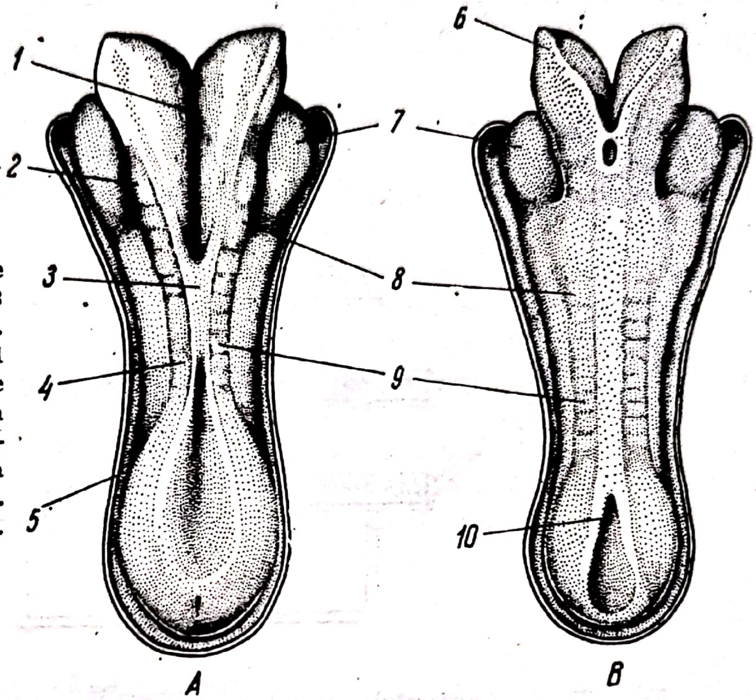


Fig. 21 — Vedere dorsală a discului embrionar (după J. Langman).

A — Embrion uman de 22 de zile. B — Embrion uman de 23 de zile. 1 — Şanţ neural. 2 — Placodă otică. 3 — Plafonul tubului neural. 4 — Somite pe cale de formare. 5 — Marginea amniosului secţionată. 6 — Marginea şanţului neural. 7 — Zona pericardică. 8 — Prima somită. 9 — Cea de-a 7-a somită. 10 — Neuroporul posterior.

Semnificaţia gastrulaţiei este un fenomen comun tuturor cordatelor, cu diferenţe neînsemnate în diferitele grupe. Ea constă într-o reorganizare a structurii oului existent la sfîrşitul segmentării şi se sfîrşeşte cu naşterea celor trei foiţe embrionare.

Celulele embrionare în dezvoltarea lor suferă un proces de determinare de la o diferenţiere foarte mică pînă la specializarea extremă în funcţie de o multitudine de factori, în principal de localizarea la nivelul diferitelor foiţe embrionare. Pe oul de pasăre s-a putut determina localizarea precisă în fiecare foiţă embrionară a originii diferitelor organe (fig. 22).

Odată cu gastrulaţia apare de asemenea simetria bilaterală a embrionului, axa de simetrie fiind linia primitivă şi prelungirea cefalică.

Prin ansamblul de transformări, gastrulaţia deschide perioada organogenezei care începe cu neurulaţia, chiar înainte de sfîrşitul săptămînii a III-a.

Anexele şi placenta : înspre a 16-a zi, apare diverticulul alantoidian, prin evaginarea entoblastului în manşonul de mezoblast care leagă edificiul embrionar de trofoblast.

În splanhnopleură, care dublează lecitocelul, apar la mijlocul săptămînii a III-a insulele celulare la originea primilor muguri vasculo-sanguini. Sînt insulele W o l f f şi P a n d e r, condensări de celule mezenchimale, care se înmulţesc rapid. Celulele centrale ale acestor

insule vor forma megaloblastele, iar celulele periferice, elementele endoteliale ale vaselor.

Micile cavităţi vasculare, la început izolate, se unesc rapid pentru a forma o reţea care înveleşte lecitocelul şi apoi vezicula ombilicală care va deriva din ea. Această reţea va intra mai tîrziu în legătură cu reţeaua vasculară intraembrionară.

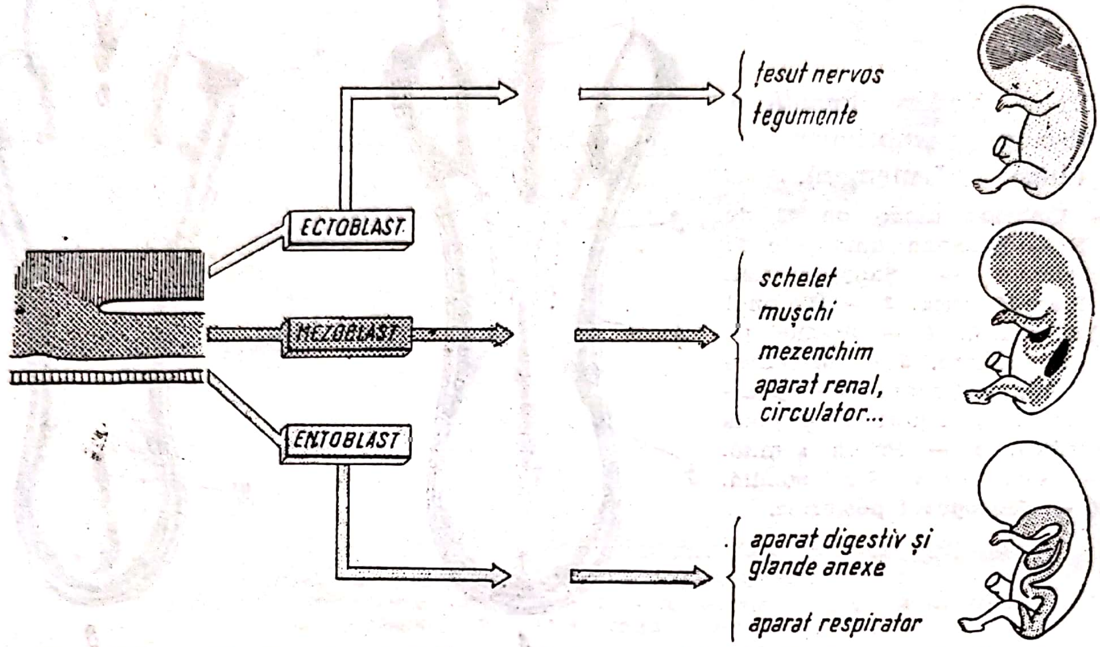


Fig. 22 — Derivatele foiţelor embrionare (după Tuchman-Duplesis).

Trofoblastul va suferi de asemenea importante transformări (fig. 23).

Am văzut formarea ansamblului corionic şi a vilozităţilor pornite din corion în endometru. Acestea au fost vilozităţile primare în număr de aproximativ 1 000, dispersate pe întreaga suprafaţă a oului. La începutul săptămînii a III-a o axă de mezenchim se formează în mijlocul vilozităţilor, transformîndu-se în vilozităţi secundare.

Vilozităţile terţiare vor apare în a 18-a—a 21-a zi. În această axă mezenchimală insulele sanguine vor conflua într-o reţea circulatorie printr-un proces analog celor al insulelor W o l f f şi P a n d e r.

Simultan, în mezenchimul corionului şi în cel al pediculului embrionar, în lungul alantoidei, se stabileşte în acelaşi fel o reţea vasculară. Astfel se pregăteşte o legătură circulatorie între vilozităţi, zonă de schimb cu sîngele matern şi reţeaua intraembrionară.

Între vilozităţi, lacunele conţinînd sîngele matern apărute în cursul săptămînii a II-a, se dezvoltă paralel cu vilozităţile.

Patologia primelor trei săptămîni

Partea de patologie este dificil de apreciat în această perioadă, mai ales în prima sa parte, unde majoritatea problemelor sînt în curs de cercetare.

Nu dispunem decît de un singur studiu sistematizat, acela al lui H e r t i g şi R o c k (1956).

De la o serie de 210 paciente s-au prelevat 34 de ouă fecundate cu o vîrstă cuprinsă între 2—17 zile. Dintre acestea, 10 ouă erau anormale. În faza prenidatorie din 8 ouă 4 erau anormale.

După implantare s-au examinat 21 de ouă din care 6 erau anormale.

S-a concluzionat deci, că o jumătate din ouă mor înainte de nidaţie şi că o treime din ouă dispar înainte de sfîrşitul săptămînii a III-a. Astfel, această perioadă iniţială a vieţii este cea care dă riscul vital cel mai ridicat.

Pe de altă parte, există posibilitatea apariţiei unor leziuni compatibile cu viaţa. Putem astfel corela apariţia unor malformaţii cu unele anomalii ale gastrulării. Perturbaţiile de simetrie ar da în acest sens ceea ce numim în patologie *situs inversus.*

Diferitele categorii de monştri dubli, teratopagi, teratodelfi, teratodini, şi-ar avea geneza în dedublarea totală sau parţială a axei liniei primitive — prelungire cefalică. Este de asemenea posibil ca anumite malformaţii grave ale sistemului nervos să rezulte de asemenea din perturbaţiile suferite în perioada gastrulării.

Cît despre cauzele acestei patologii, este posibilă împărţirea lor după perioadă. Înainte de nidaţie datele experimentale arată că oul este la adăpostul factorilor de perturbaţie din mediul extern şi factorii genetici joacă rolul esenţial.

De la a IV-a la a VIII-a săptămînă

Sfîrşitul primei luni

Evoluţia ectoblastului : neurulaţia. Ceea ce caracterizează transformările suferite de ectoblast la această vîrstă a embrionului este formarea plăcii (fig. 23), a şanţului (fig. 24) şi, în final, a tubului neural (fig. 25), elemente care provin din îngroşarea şi adîncirea foiţei ectoblastice de la membrana faringiană, pînă la nivelul nodului Hansen. Această diferenţiere a ectoblastului constituie neurulaţia după terminarea căreia ectoblastul rămas în afara acestui proces ia numele de epiblast.

Tubul neural va comunica temporar cu cavitatea amniotică prin două orificii : neuroporul anterior care se închide spre a 20-a zi şi neuroporul posterior închis înspre a 27-a zi.

Tubul neural este foarte voluminos înspre extremitatea anterioară (cefalică), unde se va forma encefalul, care se va segmenta devreme în trei vezicule cerebrale : prozencefal, mezencefal, rombencefal. El se subţiază începînd din zona mijlocie unde se va dezvolta măduva spinării.

De o parte şi de alta a lui se detaşează din marginea şanţului neural anterior două creste ganglionare, care vor da naştere ganglionilor nervoşi, unei părţi din meninge şi celulelor pigmentare.

Restul ectoblastului (ectoblastul lateral) care nu a luat parte la formarea tubului neural va primi numele de epiblast, constituind ele-

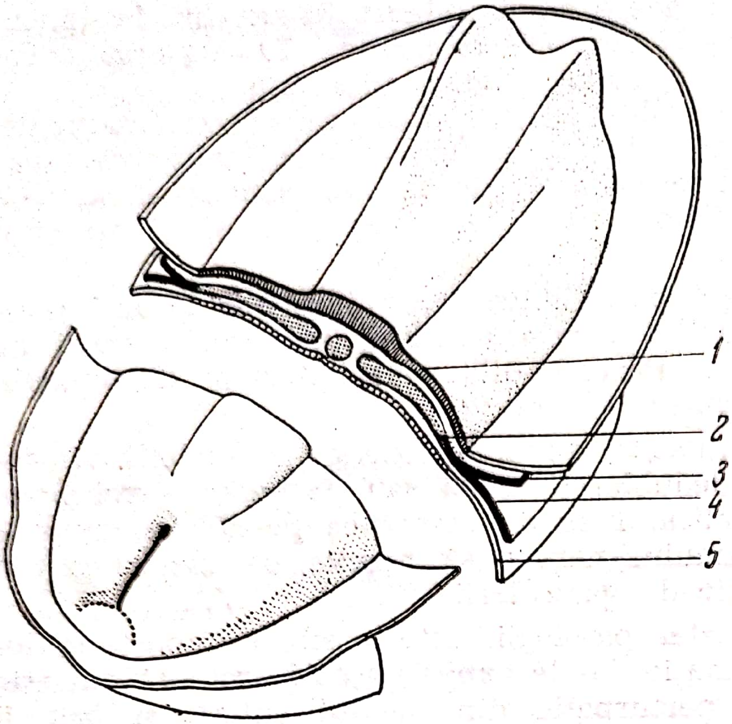


Fig. 23 — Vedere superioară a unui embrion la începutul stadiului de neurulație (după Tuchman-Duplesis).

1 — Placa neurală. 2 — Mezoblastul. 3 — Somatopleura. 4 — Splanhnopleura. 5 — Entoblastul.

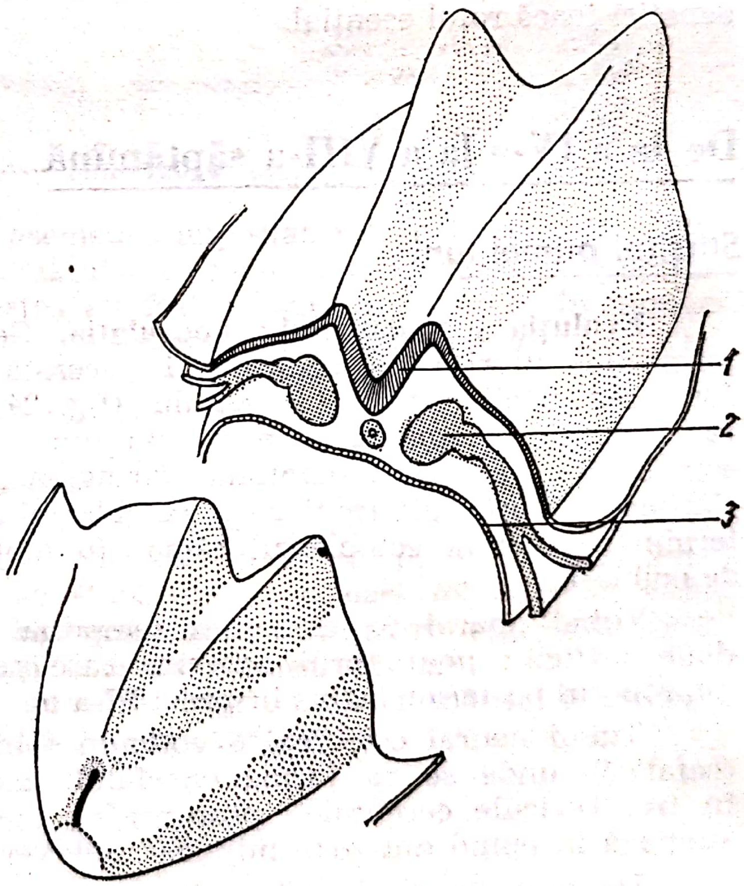


Fig. 24 — Formarea șanțului neural (după Tuchman-Duplesis).

1 — Șanțul neural. 2 — Mezoblastul. 3 — Entoblastul.

mentul de origine al aparatului tegumentar, placardelor senzoriale și cristalinului.

Evoluția cordomezoblastului. Cordomezoblastul constituit cu ocazia gastrulării, va prolifera intens, mai ales în zona paraaxială. Pe linia

mediană, coarda dorsală rămîne în stadiul de cordon celular relativ subţire. Celulele sale se vacuolizează.

Mezoblastul dispus lateral corzii dorsale, se va întinde pînă la marginile laterale ale discului embrionar, unde întîlneşte mezoblastul

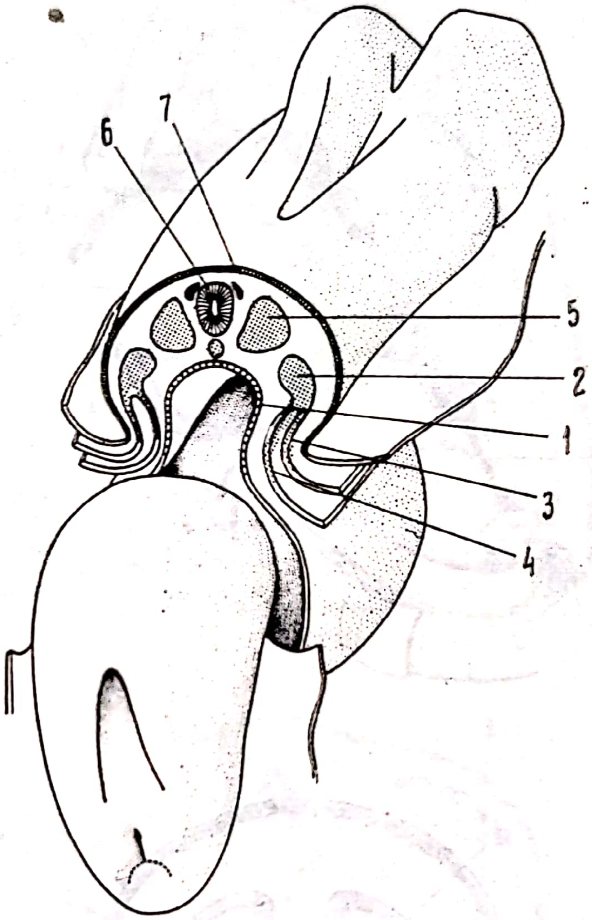


Fig. 25 — Vedere superioară a unui embrion de 22 zile (partea mijlocie a axului nervos este deja închisă în formă de tub).

1 — Entoblast. 2 — Mezoblast. 3 — Somatopleura. 4 — Splanhnopleura. 5 — Somitele. 6 — Tubul neural. 7 — Crestele ganglionare.

extraembrionar. El va prezenta o parte paraaxială, una intermediară şi una laterală, fiecare avînd o evoluţie proprie (fig. 26).

Mezoblastul paraaxial se segmentează la sfîrşitul săptămînii a III-a, luînd naştere astfel somitele sub formă de masive izolate, cuboidale, simetrice în raport cu axa mediană. Ele încadrează tubul neural (fig. 27, 28). Prima pereche apare în regiunea cefalică, procesul extinzîndu-se rapid spre extremitatea caudală. La sfîrşitul lunii a II-a vor exista aproximativ 40—44 perechi somite. Din ele se vor diferenţia : sclerotoamele, miotoamele şi dermatoamele (fig. 29), care vor forma : mugurii corpurilor vertebrale, respectiv musculatura dorsală a corpului şi derma tegumentelor.

Metameria somitelor va avea o corespondenţă nervoasă, deşi existenţa anatomică a neuromerelor este dificil de dovedit. Există însă pe plan funcţional o perfectă independenţă a segmentelor medulare, care asigură fiecare inversare motrice şi senzitivă a viitorului şi dermatomului corespunzător.

Mezoblastul intermediar, sau lama intermediară, se va îngroșa și va suferi apoi o segmentare, în nefrotoame (fig. 30), cu excepția feței sale caudale care va rămîne nesegmentată.

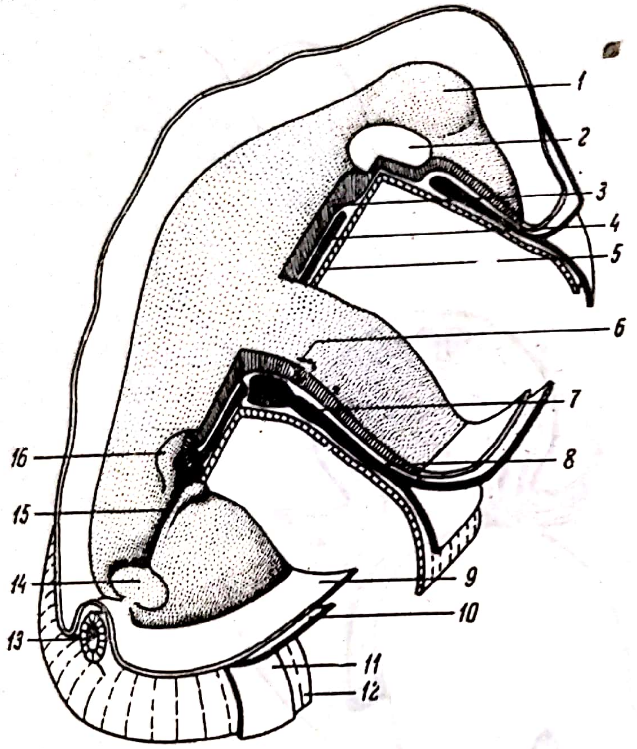


Fig. 26 — Aspectul mezoblastului la sfîrșitul gastrulației (după Tuchman-Duplesis).

1 — Mugurele cardiac. *2* — Membrana faringiană. *3* — Ectoblastul. *4* — Coarda dorsală. *5* — Entoblastul. *6* — Mezoblastul paraaxial (somitele). *7* — Lama intermediară. *8* — Lama laterală. *9* — Amniosul. *10* — Somatopleura. *11* — Splanhnopleura. *12* — Entoblastul lecitocelului. *13* — Alantoida (în pediculul embrionar), *14* — Membrana cloacală. *15* — Linia primitivă. *16* — Nodului Hensen.

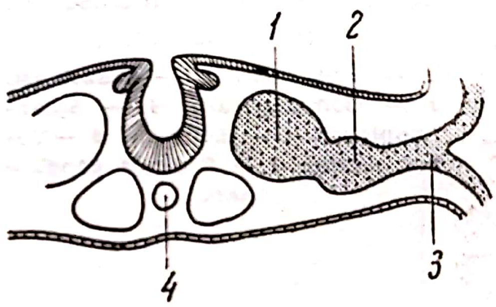


Fig. 27 — Embrion uman de 19 zile (după Tuchman-Duplesis).

1 — Somita. *2* — Lama intermediară. *3* — Lama laterală. *4* — Coarda dorsală.

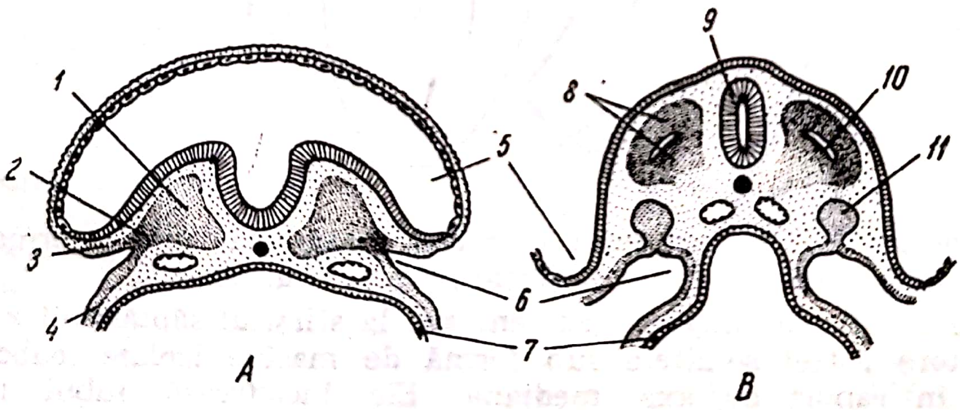


Fig. 28 — Formarea somitelor (după J. Langman).

A — Embrion de 20 zile. *B* — Embrion de 21 zile. *1* — Mezoblast paraaxial. *2* — Mezoblast intermediar. *3* — Somatopleură. *4* — Splanhnopleura. *5* — Cavitatea amniotică. *6* — Celom intern. *7* — Entoblast. *8* — Somita. *9* — Tub neural. *10* — Cavitatea centrală a somitei. *11* — Mezoblast intermediar.

Mezoblastul intermediar nesegmentat în partea caudală, va constitui cordonul nefrogenic, care împreună cu nefrotomii vor participa la constituirea celor 3 rinichi embrionari : pronefros, mezonefros, metanefros și a celui definitiv.

Mezoblastul lateral, sau lama laterală, se îngroașă foarte puțin și prin clivaj va da naștere la două foițe : cea care va dubla ento-

blastul va lua numele de splanhnopleura intraembrionară, în continuare cu cea extraembrionară, cealaltă, dublînd epiblastul, va purta numele de somatopleură intraembrionară și se va continua cu somatopleura extraembrionară care acoperă amniosul (fig. 31).

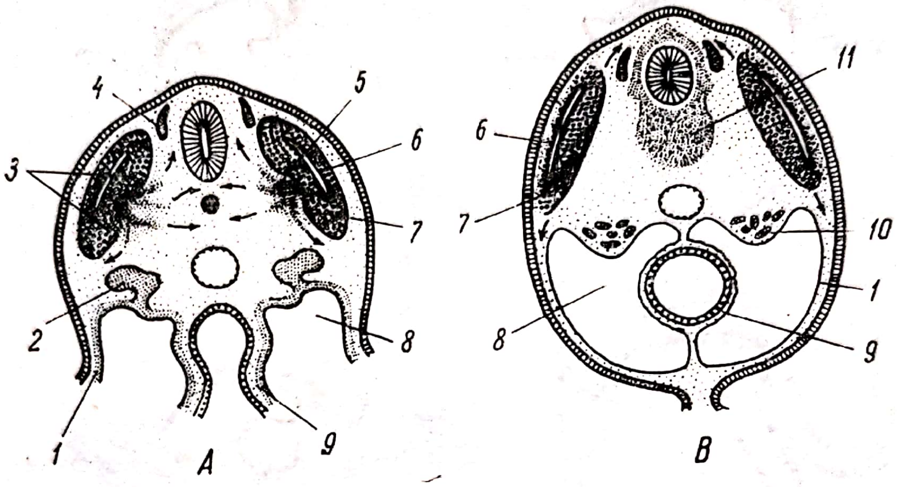


Fig. 29 — Diferențierea somitelor (după J. Langman).
A — Embrion de 7 mm. *B* — Embrion de 14 mm. *1* — Somatopleură. *2* — Nefrotom pe cale de dezvoltare. *3* — Dermomiotom. *4* — Ganglion rahidian. *5* — Celule ale sclerotomului în curs de migrare. *6* — Dermatom. *7* — Miotom. *8.* — Celom intern. *9* — Splanhnopleură. *10* — Mezonefrom. *11* — Condensare a celulelor sclerotomiale.

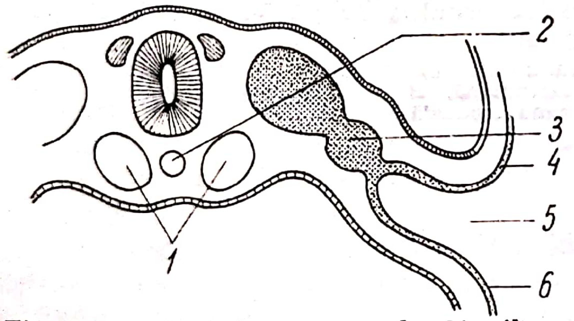


Fig. 30 — Embrion uman de 21 zile.
1 — Aortele dorsale. *2* — Coarda dorsală. *3* — Nefrotomul. *4* — Somatopleura. *5* — Colonul. *6* — Splanhnopleura.

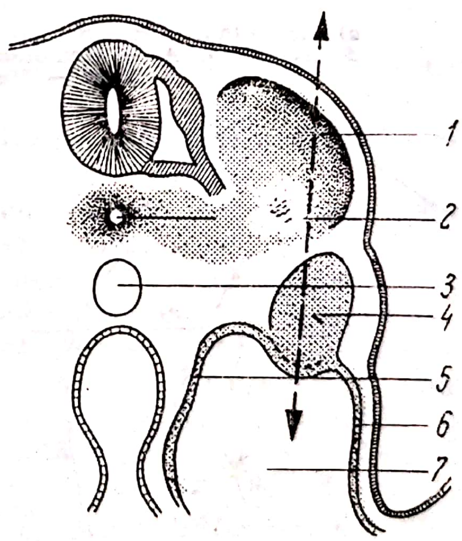


Fig. 31 — Embrion uman de 26 zile. (după Tuchman-Duplesis).
1 — Somita. *2* — Coarda dorsală. *3* — Aorta. *4* — Nefrotomul. *5* — Splanhnopleura. *6* — Somatopleura. *7* — Celomul intern.

Cavitatea formată de cele două foițe este celomul intern, care în acest stadiu comunică larg cu celomul extern. După delimitare el va fi izolat și va constitui marea cavitate celomică, comună toracelui și abdomenului, cavitate care ulterior va fi împărțită prin apariția diafragmului și a pericardului în trei compartimente : cavitatea pericardică, pleurală și peritoneală.

Evoluția entoblastului. Entoblastul va avea o evoluție mai simplă, rămînînd o formațiune unistratificată care va da naștere în partea sa

intraembrionară intestinului primitiv, iar în teritoriul extraembrionar la vezicula ombilicală (fig. 32, 33).

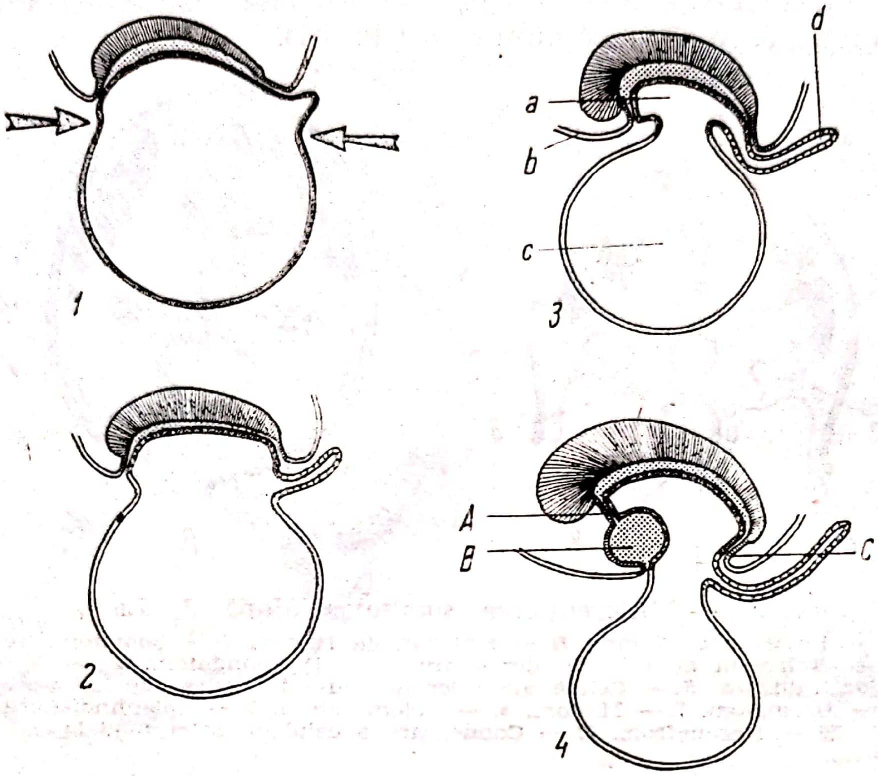


Fig. 32 — Formarea intestinului primitiv (după Tuchman-Duplesis).

a) Intestinul primitiv. *b)* Amniosul. *c)* Vezicula ombilicală. *d)* Alantoida. *A* — Membrana faringiană. *B* — Mugurele cardiac. *C* — Membrana cloacală.

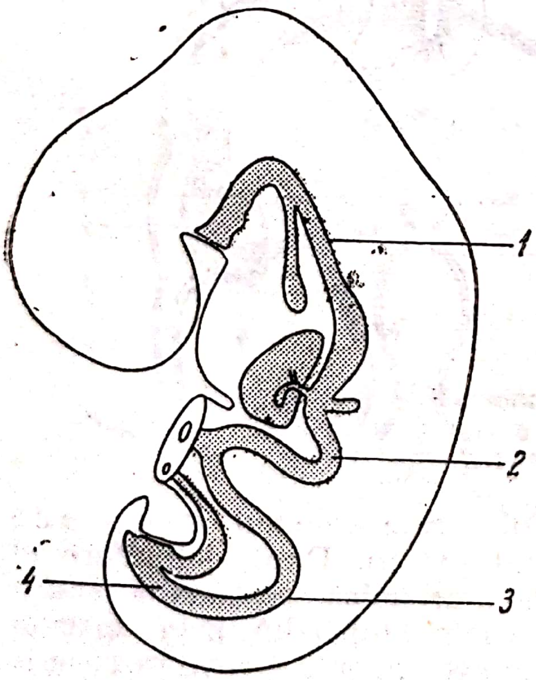


Fig. 33 — Secţiune sagitală prin embrion.
1 — Intestinul anterior. *2* — Intestinul mijlociu. *3* — Intestinul posterior. *4* — Cloaca.

Evoluţia entoblastului nu poate fi înţeleasă decît integrată în descrierea ansamblului de modificări cunoscute în literatura franceză sub denumirea de „*delimitare*".

Delimitarea este un proces complex. După gastrulație embrionul are formă de disc în continuitate cu anexele la periferie.

Delimitarea este un fenomen care constă în transformarea acestui aspect discoidal într-unul tubular, separat de anexe, de care rămîne legat doar printr-un fin pedicul, numit cordon ombilical.

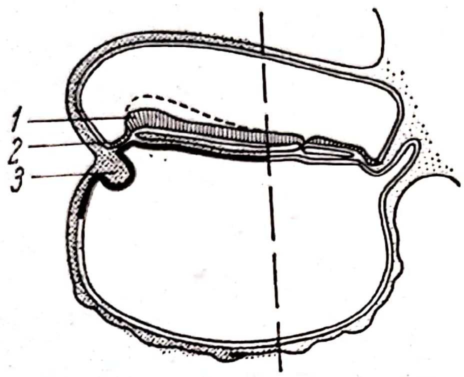


Fig. 34 — **Regiune neurală.**
1 — Placa neurală. 2 — Membrana faringiană. 3 — Mugurele cardiac.

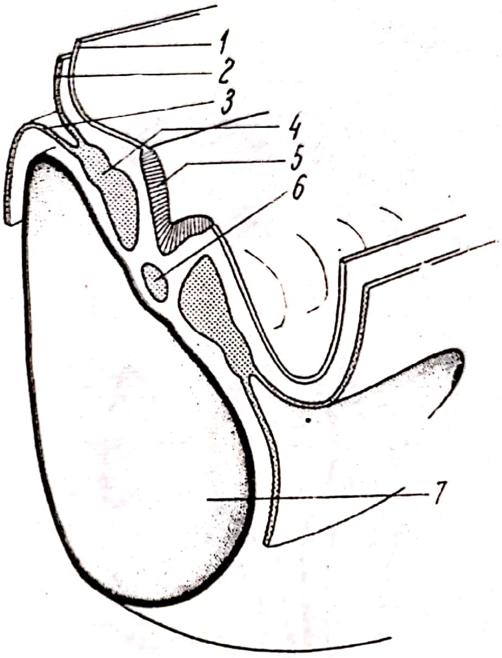


Fig. 35 — Delimitarea în sens transversal (stadiul inițial în care embrionul este plan, situat între cavitatea amniotică și lecitocel).
1 — Amnios. 2 — Somatopleura. 3 — Splanhnopleura. 4 — Mezoblastul. 5 — Șanțul neural. 6 — Coarda dorsală. 7 — Lecitocelul.

Din punct de vedere didactic, delimitarea poate fi socotită în sens transversal și în sens longitudinal.

Delimitarea în sens transversal privește regiunea ombilicală, supraombilicală și subombilicală.

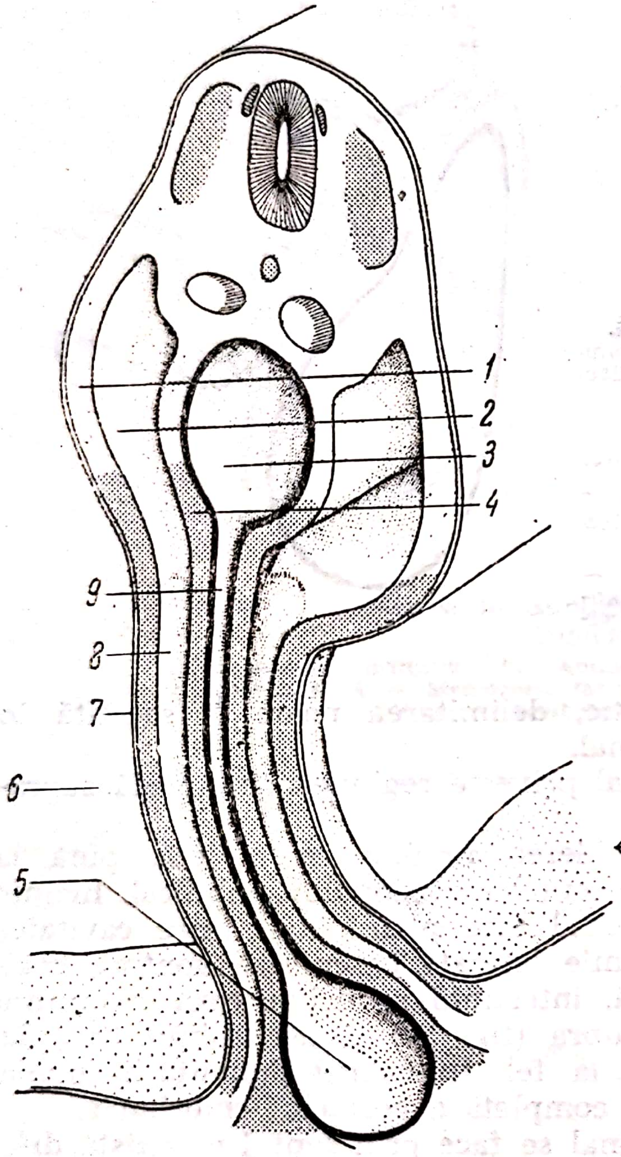
În regiunea ombilicală, închiderea rămîne incompletă, pînă la naștere fiind locul de trecere a elementelor cordonului ombilical. Înainte de delimitare (fig. 34, 35), embrionul este plan situat între cavitatea amniotică și lecitocel. Apoi marginile laterale basculează ventral, vezicula ombilicală se individualizează, intestinul se delimitează înconjurat de celomul intern (fig. 36). Deasupra (fig. 37) și dedesubtul (fig. 38) ombilicului procesele inițiale sînt la fel, în cadrul delimitării, numai că avem de-a face cu o închidere completă a peretelui embrionar.

Delimitarea în sens longitudinal se face prin faptul că există diferențe de creștere între regiunea ventrală și cea dorsală, iar embrionul se rulează în jurul regiunii ombilicale (fig. 39). Modelarea extremității craniale rezultă din dezvoltarea encefalului și din mișcările de basculă ale mugurelui cardiac care, din situația sa inițială net cranială, devine ventral, contribuind la delimitarea intestinului anterior (fig. 40).

Pînă la săptămîna a III-a, embrionul este planiform și în continuare directă cu părțile extraembrionare sau anexe. La sfîrșitul lunii I, el va lua o formă cilindrică prefigurînd morfologia definitivă care va fi completată în luna a II-a prin apariția membrelor și un modelaj mai precis.

În momentul în care devine cilindroid, embrionul se izolează, se delimitează net de anexe, tinzînd spre forma fetală unde nu mai este legat de restul oului decît prin cordonul ombilical.

La realizarea acesteia concură masiva dezvoltare a zonei embrionare, cu formarea tubului neural flancat de masa somitelor, alungirea



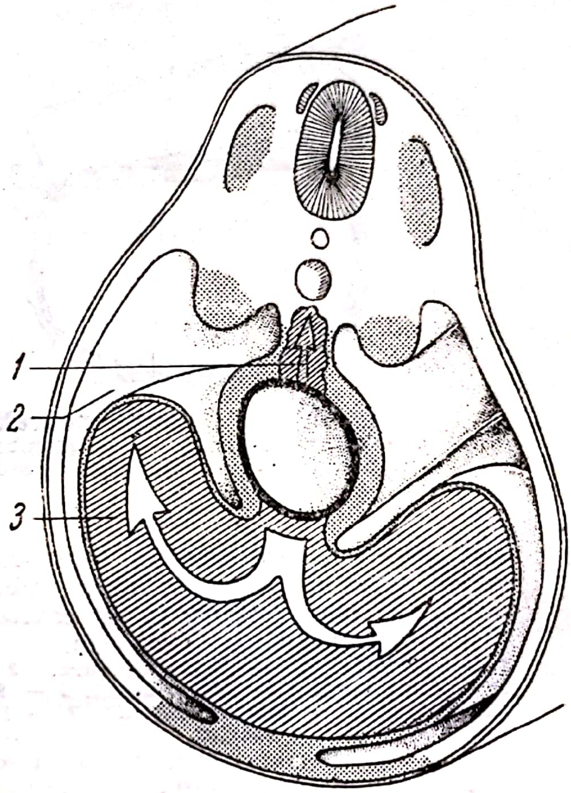


Fig. 37 — Regiunea supraombilicală.

1 — Mugurele pancreatic dorsal. 2 — Cavitatea peritoneală. 3 — Ficatul.

←*Fig. 36* — Delimitarea în sens transversal (marginile laterale ale embrionului basculează în direcție ventrală, vezicula ombilicală se individualizează, peretele ventral se închide cu excepție la nivelul ombilicului) (după Tuchman-Duplesis).

1 — Somatopleura. 2 — Celomul intern. 3 — Intestinul. 4 — Splanhnopleura. 5 — Vezicula ombilicală. 6 — Cavitatea amniotică. 7 — Amnios. 8 — Celomul extern. 9 — Canalul vitelin.

și îngroșarea acestui edificiu embrionar cu încurbarea lui laterală și longitudinală. În timpul mișcării de încurbare longitudinală, se vor dezvolta predominant encefalul și cordul embrionar. Membrana faringiană prinsă între cele două reliefuri proeminente sub epiblast, se va găsi tot mai profund situată în fundul unei pîlnii reprezentînd gura primitivă sau stomodeumul.

La extremitatea caudală, zona de joncțiune cu pedicului embrionar suferă maximum de deplasare. De fapt, este o mișcare aparentă, această zonă fiind o zonă fixă în jurul căreia se curbează extremitatea

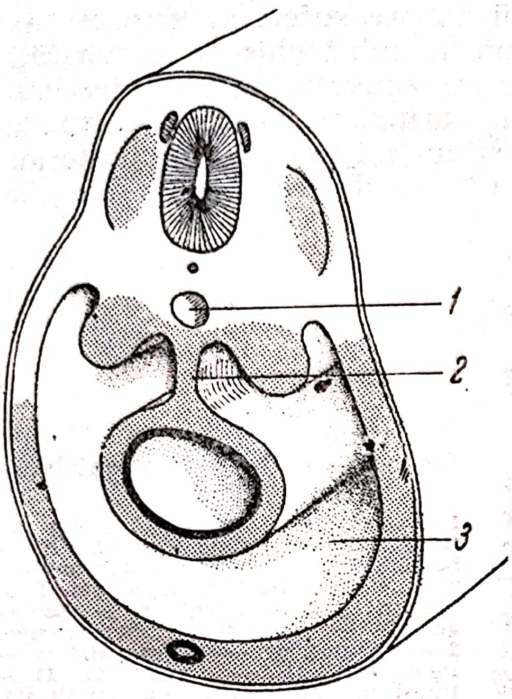


Fig. 38 — Regiunea subombilicală.
1 — Aorta. 2 — Mezenterul dorsal. 3 — Cavitatea peritoneală.

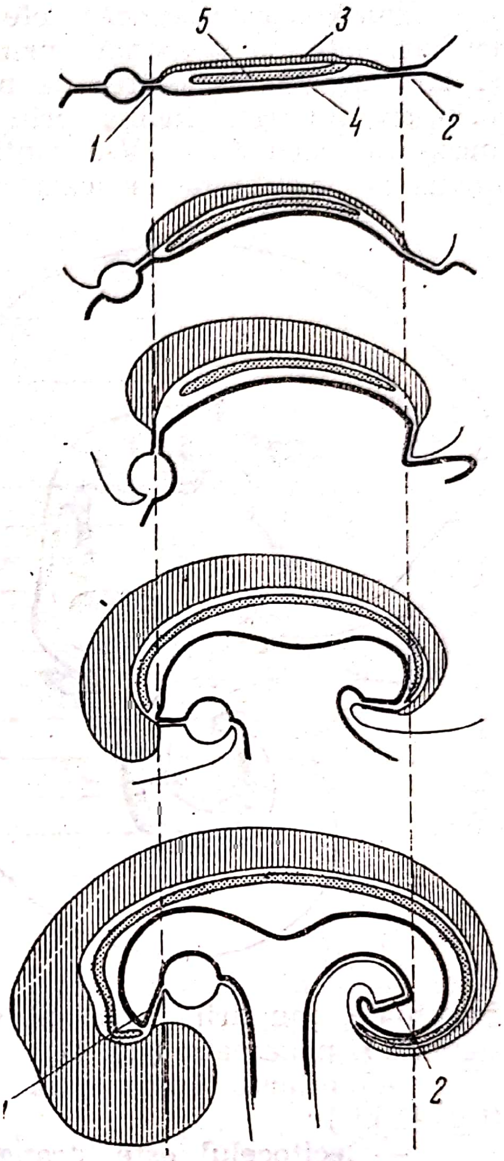


Fig. 39 — Dinamica delimitării în sens longitudinal (regiunea dorsală crește foarte repede, cea ventrală variază puțin, iar embrionul se înfășoară în jurul regiunii ombilicale).
1 — Membrana faringiană. 2 — Membrana cloacală. 3 — Ectoblast. 4 — Entoblast. 5 — Mezoblast.

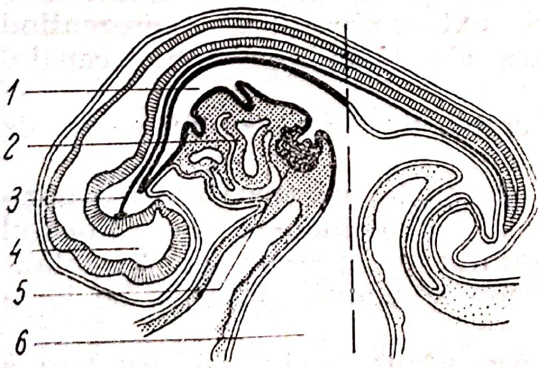


Fig. 40 — Modelarea extremității craniale a embrionului (după Tuchman-Duplesis).
1 — Intestinul anterior. 2 — Inima. 3 — Coarda dorsală. 4 Encefalul. 5 — Mugurele hepatic. 6 — Vezicula ombilicală.

caudală în plină creștere. Prin această mișcare pediculul embrionar va fi adus în poziție net ventrală.

În aceste condiții entoblastul are o evoluție mai simplă decît celelalte foițe embrionare. Pînă la aceste delimitări el rămîne o foiță monocelulară care formează peretele lecitocelului.

După aceste mişcări ale delimitării el va suferi o mişcare de curbare laterală şi axială tinzînd să devină un tub închis la extremităţi şi larg deschis la partea sa mijlocie. Se va constitui astfel intestinul primitiv anterior închis prin membrana faringiană, care dispare la începutul celei de a IV-a săptămîni, intestinul mijlociu şi cel posterior închis de membrana cloacală. Din entoblast vor deriva ulterior pungile

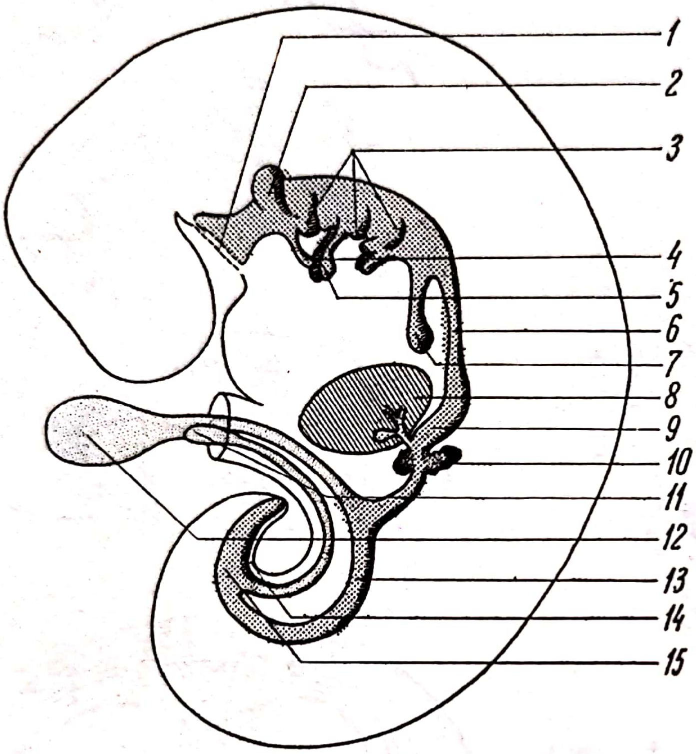


Fig. 41 — Derivatele entoblastului.

1 — Membrana faringiană (foiţa internă). 2 — Prima pungă entobronhială 3 — Pungile entobronhiale 2, 3, 4. 4 — Mugurii tiroideni. 5 — Mugurii paratiroidieni. 6 — Esofagul. 7 — Aparatul traheo-bronşic. 8 — Ficatul. 9 — Stomacul. 10 — Pancreasul. 11 — Alantoida. 12 — Intestinul. 13 — Vezicula ombilicală. 14 — Membrana cloacală (foiţa internă). 15 — Cloaca.

branhiale, mugurii tiroidieni şi paratiroidieni, tubul digestiv, mugurii hepatic şi pancreatic (fig. 41).

Delimitarea antrenează de asemenea o modificare a anexelor (fig. 41 bis) :

— lecitocelul este strangulat în două părţi, una intraembrionară care este intestinul primitiv, cealaltă extraembrionară reprezentînd vezicula ombilicală, comunicarea între ele făcîndu-se prin canalul vitelin ;

— amniosul în continuitate cu epiblastul urmează mişcarea de încovoiere şi acoperă tot mai mult embrionul ;

— pediculul embrionar conţinînd alantoida, va trece dintr-o poziţie caudală într-o poziţie net ventrală, apropiindu-se de pediculul vitelin format de canalul vitelin înconjurat de mezenchim. În totalitatea ei, zona de joncţiune între embrion şi anexă, tinde să se localizeze la faţa ventrală nou formată.

Stabilirea funcţiilor circulatorii. Am văzut modul de instalare a reţelei circulatorii în aria extraembrionară (în jurul lecitocelului, a veziculei ombilicale, în vilozităţile coriale, în jurul alantoidei) şi o parte a ariei intraembrionare. Acest ansamblu se pune rapid în legătură cu un corp embrionar format la începutul săptămînii a IV-a, care va permite trecerea de la etapa histiotrofă de nutriţie, la etapa hemotrofă,

atît de necesară pentru dezvoltarea în continuare a produsului de concepţie.

Formarea inimii este marcată în aria cardiogenă, în faţa membranei faringiene, de apariţia unei reţele circulatorii dense formată în splanhnopleură după procesul obişnuit.

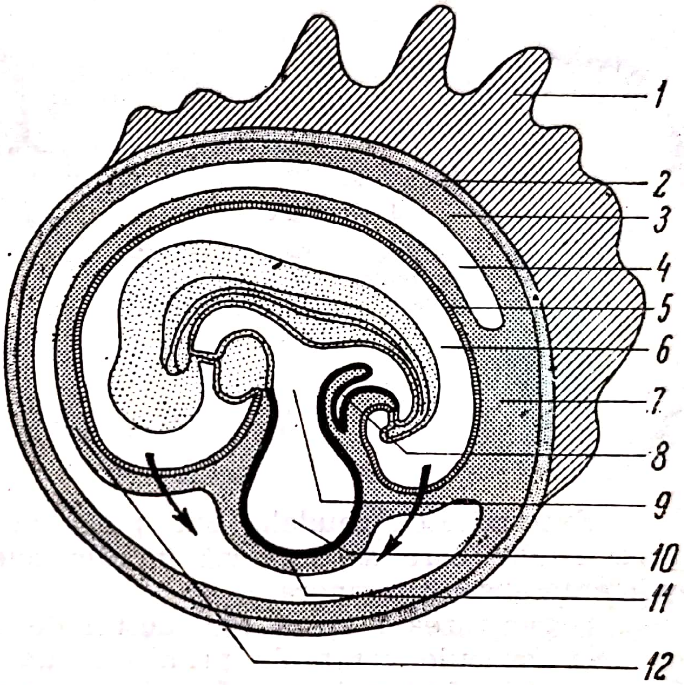


Fig. 41 bis — Dezvoltarea anexelor (săptămîna a 4-a) (după Tuchman-Duplesis).

1 — Sincițiotrofoblastul. 2 — Citotrofoblastul. 3 — Mezenchimul (chorion). 4 — Celomul extern. 5 — Amniosul. 6 — Cavitatea amniotică. 7 — Pediculul embrionar. 8 — Alantoida. 9 — Canalul vitelin. 10 — Vezicula ombilicală. 11 — Splanhnopleura. 12 — Somatopleura.

Atunci aria cardiogenă suferă o basculare ventrală, în sînul acestui plex se formează două tuburi, tuburile endocardice. Ele fuzionează curînd între un tub unic înconjurat de o prelungire a celomului, care va forma mai tîrziu cavitatea pericardică.

Pe la mijlocul săptămînii a IV-a apar primele bătăi cardiace.

Starea embrionului la sfîrşitul lunii I

În a 30-a zi, embrionul măsoară cca 5 mm. Este încovoiat şi prezintă o extremitate cefalică, o regiune mijlocie şi o extremitate caudală subţiată (fig. 42).

Extremitatea cefalică cuprinde voluminoasele vezicule cerebrale. Cea mai anterioară, prozencefalul bombează într-o formaţiune frontală, care acoperă stomodeumul, flancat lateral şi inferior de mugurii maxilari provenind din primul arc branhial.

Pe marginile regiunii cefalice au apărut 4 arcuri branhiale, primele două fiind mai voluminoase.

Amplasarea organelor olfactiv, optic şi auditiv nu este încă marcată decît prin simple îngroşări epiblastice.

În regiunea mijlocie, în partea dorsală, se disting net șirurile comitelor și lateral de ele o ușoară îngroșare destul de anterior situată, schițează locul unde va apare foarte curînd mugurele membrului superior.

Partea ventrală este împărțită de voluminosul relief cardiac și zona ombilicală unde converg pediculul vitelin și embrionar sau alantoidian.

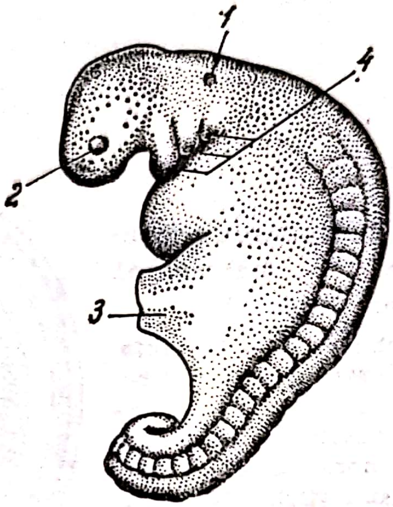


Fig. 42 — Aspectul unui embrion de 28 zile (după J. Langman).

1 — Placoda otică. 2 — Placoda optică. 3 — Cordonul ombilical. 4 — Arcurile branhiale.

Extremitatea caudală, mai puțin voluminoasă, constituie un mugure caudal care se subțiază într-un adevărat apendice caudal, cu o existență absolut temporară.

Organizarea internă este destul de sumară. Găsim un tub neural cu trei vezicule cerebrale primitive, un aparat cardio-circulator deja funcțional, nefrotomii pronefrosului în regresiune, iar cei ai mezonefrosului în plină dezvoltare, un mugure traheal, unul hepatic și unul pancreatic, derivați din intestinul primitiv.

În regiunea caudală mai puțin diferențiată, observăm mugurele caudal acoperit de cloacă, unde se varsă canalele Wolff, canale de drenaj ale nefrotomilor mezonefrotici.

Astfel, prima lună a condus la stabilirea formei exterioare generale și la marile diferențieri esențiale ale celor trei foițe primitive. Cea de a doua lună este cea care va cunoaște amplasarea definitivă și dezvoltarea aproape a tuturor mugurilor organici.

A doua lună

Evoluția morfologiei externe. Embrionul ia progresiv o formă umană. Cu ocazia creșterii în lungime, embrionul se redresează progresiv, curbura dorsală, apoi cea ventrală estompîndu-se (fig. 43).

Regiunea cefalică se mărește relativ mai mult decît restul corpului și la nivelul ei fața se precizează grație apariției definitive a gurii, foselor nazale primitive, a apropierii spre linia mediană a mugurilor oculari și a dezvoltării unui început de ureche externă.

Între extremitatea cefalică și zona mijlocie, arcurile branhiale se estompează în timp ce gîtul este în curs de formare.

La nivelul porţiunii mijlocii, mugurii membrelor apăruţi la începutul lunii sub formă de simple palete, cresc rapid. Ei se împart apoi în două, apoi în trei articole. Pe articolul distal, 4 şanţuri separă progresiv mugurii degetelor.

La nivelul peretelui ventral, zona ombilicală se retractă, dar ea ocupă o poziţie foarte caudală.

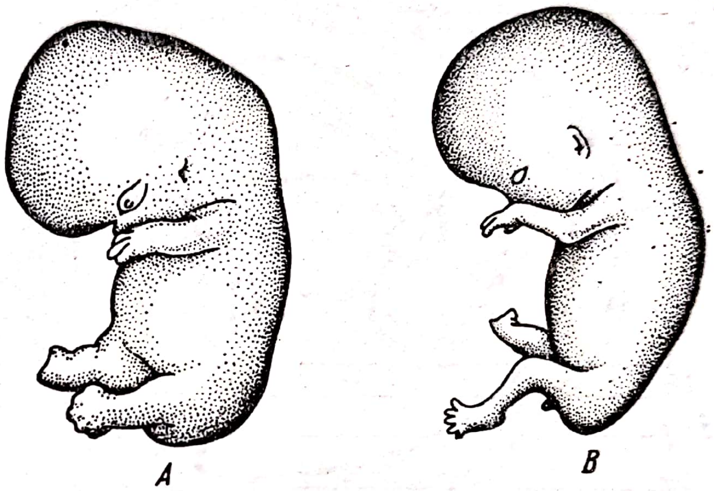


Fig. 43 — *A.* — Aspectul unui embrion de 7 săptămîni ; *B.* — Aspectul unui embrion de 8 săptămîni.

În fine, extremitatea caudală se modifică mult prin dispariţia apendicelui caudal şi apariţia organelor genitale externe în forma lor rudimentară.

Modificări interne. Cîteva organe au început să se dezvolte la sfîrşitul primei luni, dar cea mai mare parte apare la începutul lunii a II-a.

În cursul acestei luni, toţi mugurii organici iau raporturile definitive şi suferă o dezvoltare care îi apropie cel mai adesea de structura definitivă. Este imposibil de rezumat transformările din această perioadă care formează cel mai înalt nivel de organogeneză. Într-o excelentă lucrare Arey a sintetizat acest ansamblu complex al organogenezei.

Evoluţia anexelor. Cavitatea amniotică suferă o enormă dezvoltare care este paralelă cu dezvoltarea embrionului. Aceasta va antrena dispariţia celomului extern. Se constată de asemenea o regresiune a veziculei ombilicale care se va depărta tot mai mult de embrion. Reţeaua circulatorie vitelină pierde paralel din importanţa sa (fig. 43 bis).

Cordonul ombilical s-a format prin apropierea pediculului vitelin şi embrionar, ultimul conţinînd alantoida, care au fuzionat şi s-au acoperit de mezenchim. El conţine într-un mezenchim lax (gelatina Wharton), canalul şi vasele viteline în regresie, alantoida de asemenea în regresie şi vasele alantoidiene sau ombilicale care se dezvoltă tot mai mult.

În mezenchimul corionului converg ramurile celor două artere ombilicale care conduc sîngele la vilozităţi.

Vilozitățile la început egal repartizate în jurul oului încep să aibă o dezvoltare inegală, formîndu-se corionul primar și secundar, care preced formarea placentei propriu-zise.

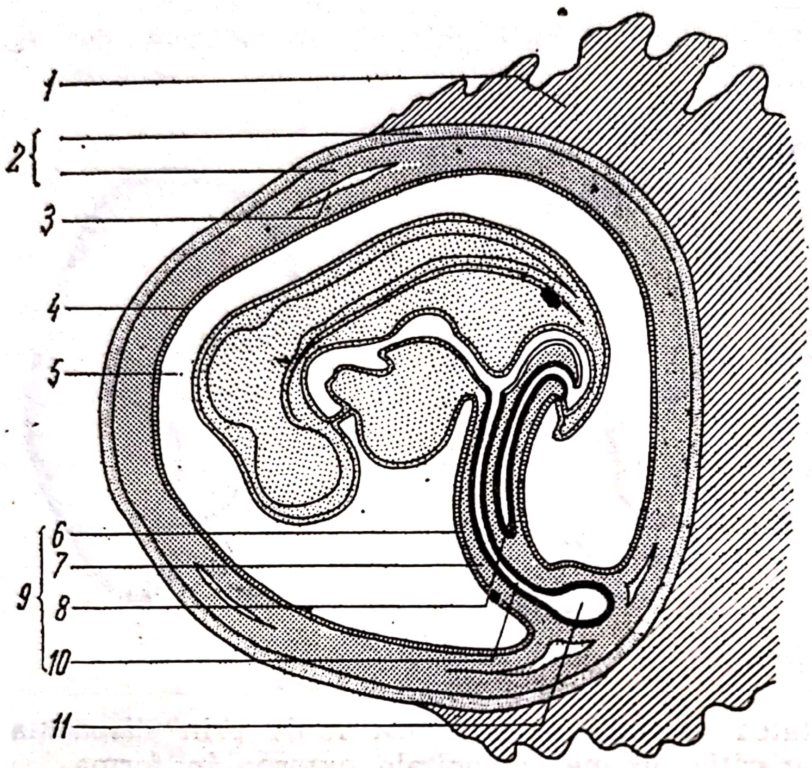


Fig. 43 bis — Dezvoltarea anexelor (săptămîna a 8-a).

1 — Sincițiotrofoblast. 2 — Citotrofoblast Mezenchim (corion). 3 — Rest din celomul ext. 4 — Amnios. 5 — Cavitatea amniotică. 6 — Amnios. 7 — Mezenchimul pediculului. 8 — Alantoida. — 9 Cordonul ombilical. 10 — Canalul vitelin. 11 — Vezicula ombilicală.

Patologia perioadei de la a IV-a la a VIII-a săptămînă

Această perioadă este caracterizată prin marea sensibilitate a embrionului la acțiunea factorilor toxici externi, fiind explicat acest fenomen prin intensa organogeneză ce are loc. Cea mai mică perturbare în mecanismele complexe de inducție și diferențiere va sfîrși prin anomalii mai puțin localizate.

Teratogeneza la acțiunea factorilor externi este condiționată de mai multe elemente :

— constituția genetică a embrionului ;

— perioada de acțiune a agentului teratogen,

— fiecare organ avînd o perioadă critică, în care există un maxim de receptivitate la acțiunea teratogenă a agenților ;

— afinitatea preferențială a diferiților agenți pentru anumite organe.

Printre factorii chimici, medicamentele reprezintă un risc foarte important la animale, dar influența teratogenă a acestora la embrionul uman, n-a putut fi dovedită decît pentru un număr limitat de substanțe (C. D a v i d, 1972).

De la a III-a la a IX-a lună

Perioada fetală

Începînd din luna a III-a, forma generală este bine definită și mugurii organici sînt stabiliți. Din acest moment se aplică embrionului termenul de făt.

Perioada fetală care ține pînă la sfîrșitul graviditătii cunoaște trei tipuri de modificări :

— o creștere rapidă a taliei și greutății ;

— la nivelul mugurilor organici un supliment de diferențiere la scară celulară ;

— pentru unele aparate și sisteme, stabilirea unei funcții de tip provizoriu sau definitiv ;

— formarea placentei propriu-zise.

Modificările morfologice externe. În cursul perioadei fetale se produc următoarele categorii de schimbări :

— reducerea progresivă a proporțiilor capului în raport cu cele ale ansamblului fetal ;

— modelajul feței ;

— creșterea membrelor.

Începînd din luna a III-a se precizează gîtul, apar pleoapele care sudează una cu alta, ochii și urechile iau poziția definitivă pe față, articulațiile membrelor se precizează, apar unghii la degete, organele genitale externe se dezvoltă și mai ales se diferențiază, astfel că la sfîrșitul lunii a III-a este posibil să se stabilească sexul printr-un simplu examen extern.

În lunile a IV-a și a V-a, tegumentele se acoperă de lanugo, apoi de vernix caseoasa, apar mișcările spontane.

În luna a VI-a greutatea atinge 1 000 g și talia vertex-coccis este de 20 cm.

Punctul de implantare a cordonului începe să urce spre poziția sa definitivă.

În luna a VII-a pleoapele se separă și globii oculari redevin vizibili. Tegumentele sînt încă subțiri și fără strat celular subcutanat.

În ultimele două luni, creșterea greutății și a taliei este deosebit de intensă.

Modificările interne. Mugurii organici au fost stabiliți în perioada embrionară. În cursul perioadei fetale ei suferă o creștere care se asociază cu o intensă diferențiere la scară celulară.

În sistemul nervos și aparatul genital organogeneza se continuă încă din perioada fetală, rămînînd să se completeze chiar după naștere.

Descrierea detailată a fiecărui organ este imposibilă aici, dar principalele fenomene de la acest nivel sînt menționate în numeroase tratate și sintetizate în tabloul sinoptic al lui A r e y.

Este important să ne oprim la transformările esențiale care pregătesc viața autonomă și între acestea sînt importante modificări ale aparatului respirator. Într-un prim stadiu acesta a trecut prin faza

canaliculară cu formarea ramificaţiilor bronhice, fază care anticipează în a VI-a lună stadiul alveolar care instalează zone de schimb respirator. Această instalare a zonei de schimb se face prin :

— aplatizarea epiteliului respirator al canalelor şi camerelor alveolare ;

— dezvoltarea intensă a unei reţele capilare care se aplică pe epiteliul alveolar ;

— secreţia de surfactant de către unele celule alveolare, substanţă cu rol esenţial în prevenirea atelectaziei.

Funcţiunea respiratorie va depinde însă după naştere şi de concursul altor organe, centrii nervoşi, aparate musculare şi scheletice ale toracelui.

Se poate spune că la sfîrşitul lunii a VI-a sînt realizate condiţiile unei activităţi „a minima", care se vor afirma progresiv la sfîrşitul gestaţiei.

Evoluţia placentei

În cursul perioadei embrionare au apărut vilozităţile coriale (fig. 44, 45, 46). În perioada fetală plecînd de la unele dintre ele, se va dezvolta placenta propriu-zisă, de origine mixtă maternă şi fetală, cu dublă funcţiune, de schimb şi endocrină. Ea este obiectul unei evoluţii continue care poate fi împărţită în două perioade :

1. **Placenta pînă la luna a IV-a.** În cursul celor de a III-a şi a IV-a luni, evoluţia începută în perioada embrionară şi constînd în dispariţia vilozităţilor la nivelul caducei reflectate, se accentuează (fig. 47).

Vilozităţile care se înfundă în caduca bazală (corion frondosum) proliferează. Ele sînt acelea care vor constitui placenta propriu-zisă ; acestei placente i se va putea recunoaşte o faţă maternă, lama sau placa bazală, o faţă fetală, lama sau placa corială şi, în fine, un corp marginal circular. Între cele două plăci se găseşte camera interviloasă în care se scaldă vilozităţile, conţinînd reţeaua circulatorie vilozitară.

W i l k i n (1965) evaluează la 20—40 numărul vilozităţilor constituind placenta. Este vorba aici de trunchiuri vilozitare de prim ordin care se subdivizează în trunchiuri vilozitare de al II-lea sau al III-lea ordin cu un total de 25—50 vilozităţi pe trunchi primar. Ansamblul de ramificaţii şi trunchiuri primare definesc un cotiledon.

Vilozităţile de ordinul III se fixează pe citotrofoblast care constituie primul înveliş şi al plăcii bazale, purtînd numele de vilozităţi crampon, a căror extremitate se curbează adesea după fixare pentru a pluti în camera interviloasă.

Din trunchiurile vilozitare de ordinele II şi III pleacă numeroase ramuri, care flotează de asemenea în camera interviloasă, formînd un ansamblu de vilozităţi libere, acoperite ele însele de numeroase ramificaţii şi muguri.

Numărul de cotiledoane apărut inițial în corionul frondosum, rămîne fix pînă la naștere. Extensia ariei placentare se face pe baza antrenării trunchiurilor vilozitare de al III-lea ordin. Astfel, Wilkin explică dispoziția foarte particulară pe care o au ramurile aceluiași trunchi și pe care le-a numit cu termenul de „sistem tambur". Dife-

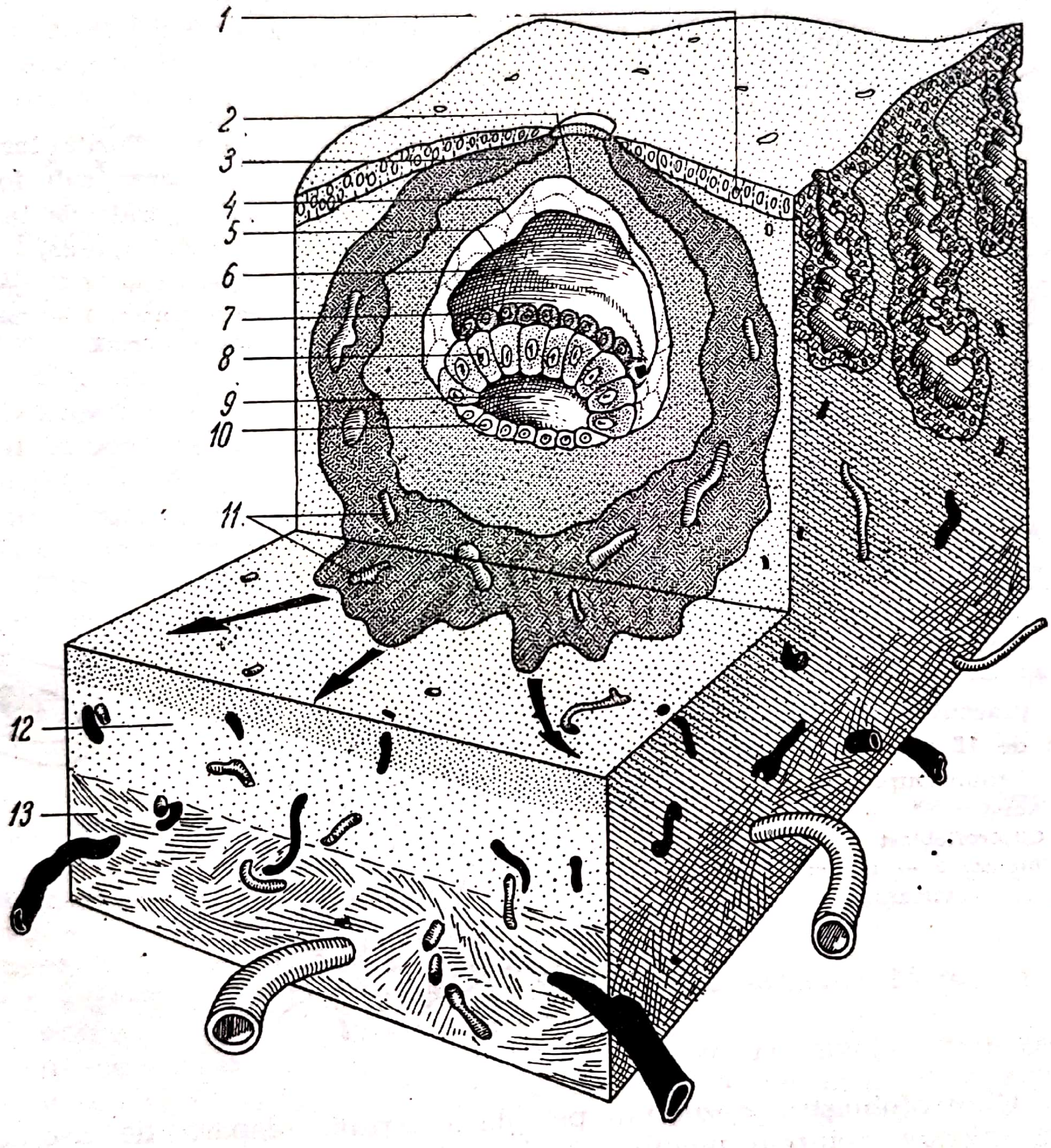


Fig. 44 — Implantarea blastocistului în mucoasa uterină.
1 — Epiteliul. 2 — Citotrofoblast. 3 — Sincițiotrofoblast. 4 — Mezenchimul. 5 — Membrana Hensen. 6 — Lecitocelul. 7 — Entoblastul. 8 — Ectoblastul. 9 — Cavitatea amniotică. 10 — Amnios. 11 — Lacunele sincițiotrofoblastului. 12 — Mucoasa uterină. 13 — Musculatura uterină.

ritele ramuri formează în final un sistem cilindric care se implantează pe placa bazală după o linie circulară.

În centrul cotiledonului există un oarecare vid, cu atît mai net cu cît vilozitățile libere se orientează mai mult spre periferia ansamblului.

În placa bazală, în centrul sistemului, va începe o arteră utero-placentară.

La începutul formării lor, vilozitățile sînt limitate de citotrofoblast și sincițiotrofoblast. În lunile a III-a și a IV-a citotrofoblastul dispare progresiv.

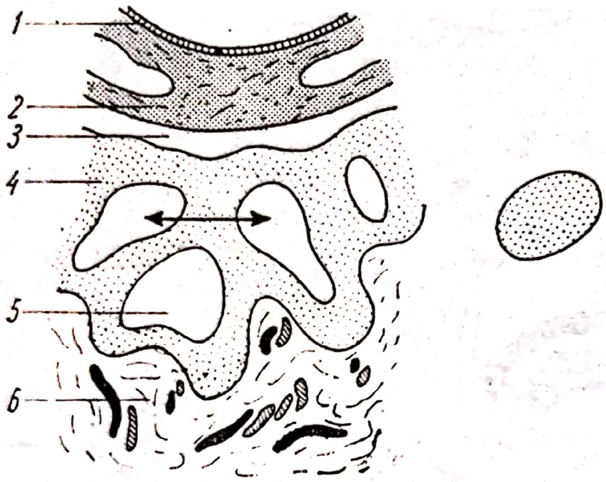


Fig. 45 — Apariția vilozităților la 13 zile de la implantarea sub formă de travee sincițiale separate de lacune (după Tuchman-Duplesis).

1 — Amnios. 2 — Mezenchim. 3 — Citotrofoblast. 4 — Sincițiotrofoblast. 5 — Lacune. 6 — Mucoasa uterină.

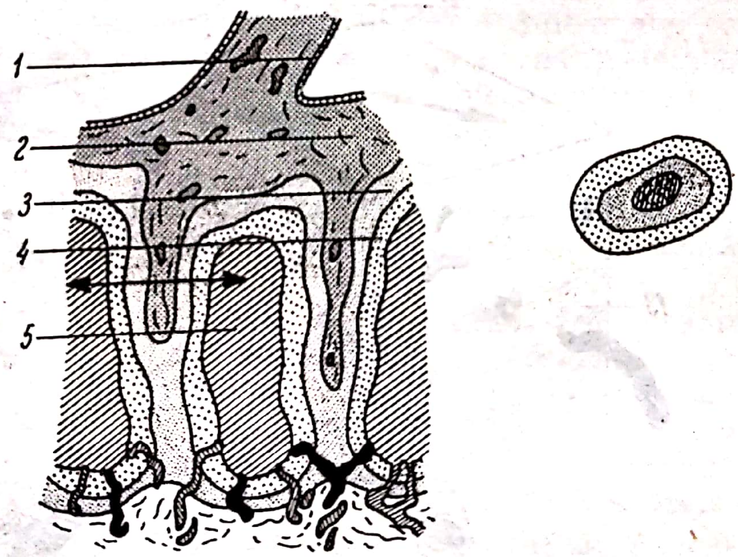


Fig. 46 — Aspectul vilozităților placentare la un embrion de 18 zile (după Tuchman-Duplesis).

1 — Amnios. 2 — Mezenchim. 3 — Citotrofloblast. 4 — Sincițiotrofoblast. 5 — Camera interviloasă.

Citotrofoblastul dezvoltat pe placa bazală dispare de asemenea fiind înlocuit printr-o membrană de substanță fibrinoidă : stratul lui N i t a b u c h.

Înspre a IV-a lună, apar în camera interviloasă septele intercotiledonare, proeminențe care urcă între cotiledoane, mergînd de la placa bazală spre placa corială pe care nu o ating niciodată. Ele împart deci camera interviloasă în cavități cotiledonare care comunică între ele prin spațiul subcorial.

Originea acestor septe a fost foarte disputată și se pare că ele provin dintr-o proliferare și lipire a mugurilor vilozitari la limita a două sisteme tambur.

Studiile ultrastructurii trofoblastului, au adus importante lămuriri în mod special asupra sinciţiotrofoblastului, demonstrînd că acest strat prezintă toate caracteristicile unei intense activităţi de schimb şi sinteză. De asemenea s-a dovedit că sinciţiotrofoblastul este de origine citotrofoblastică.

Stroma vilozităţilor este constituită dintr-un ţesut conjunctiv cu fibroblaste şi histiocite.

Capilarele sînt formate din celule endoteliale.

2. **Placenta începînd din luna a V-a.** Începînd din această lună creşterea necesităţilor fătului precum şi expansiunea uterului impun placentei o intensă creştere care se face atît în diametre, cît şi în grosime.

Creşterea placentei rezultă din extensia fiecărui cotiledon a cărui arborescenţă se dezvoltă : trunchiurile vilozitare se alungesc şi noi trunchiuri de ordinul II şi III se formează.

După Wilkin ar putea apare chiar noi sisteme tambur, plecînd din acelaşi trunchi vilozitar de origine. Aceasta ar explica existenţa cotiledoanelor cu mai multe sisteme tambur (pînă la 5) mai ales în partea centrală a placentei.

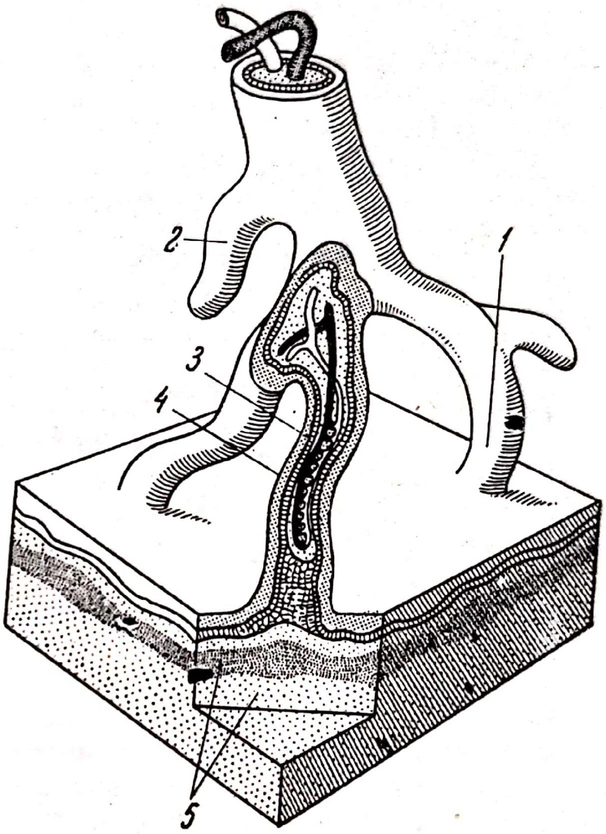


Fig. 47 — **Vilozităţile placentare (lunile 2—4).**

1 — Vilozitate crampon. 2 — Vilozitate liberă. 3 — Citotrofoblast. 4 — Sinciţiotrofoblast. 5 — Mucoasa uterină (compactă spongioasă).

În total, aproape de termen, numărul sistemelor tambur se va ridica la 80—90. Aceasta va avea drept consecinţă o creştere a suprafeţei de schimb, care va reprezenta aproape 15 mp la sfîrşitul gestaţiei (fig. 48).

Această suprafaţă de schimb se situează la nivelul vilozităţilor care se scaldă în camera interviloasă. Ea poate fi definită ca un ansamblu de structuri care separă sîngele matern de cel fetal, ansamblu format din : sinciţiotrofoblast, care începînd cu luna a VI-a se repartizează apoi în zone mai groase conţinînd mai mulţi nuclei, aglomerările nucleare şi zonele foarte subţiri citoplasmice, purtînd numele de plăci epiteliale ; citotrofoblast, care devine din ce în ce mai redus ; ţesut conjunctiv vilozitar, separînd capilarul de sinciţiotrofoblast ; endoteliul capilarului, care şi el tinde să se subţieze.

În totalitate la nivelul plăcilor epiteliale, ansamblul membranei placentare nu depăşeşte 5 microni în grosime.

Placa corială este tapiţată pe faţa sa fetală de epiteliul amniotic. Ea cuprinde două straturi conjunctive : unul subamniotic conţinînd

ramificaţiile vaselor ombilicare şi celălalt care se continuă cu stroma vilozităţilor. Ea este acoperită înspre camera interviloasă de o lamă de sinciţiotrofoblast care este progresiv înlocuită de un depozit fibrinoid, constituind stratul fibrinoid al lui Langhans.

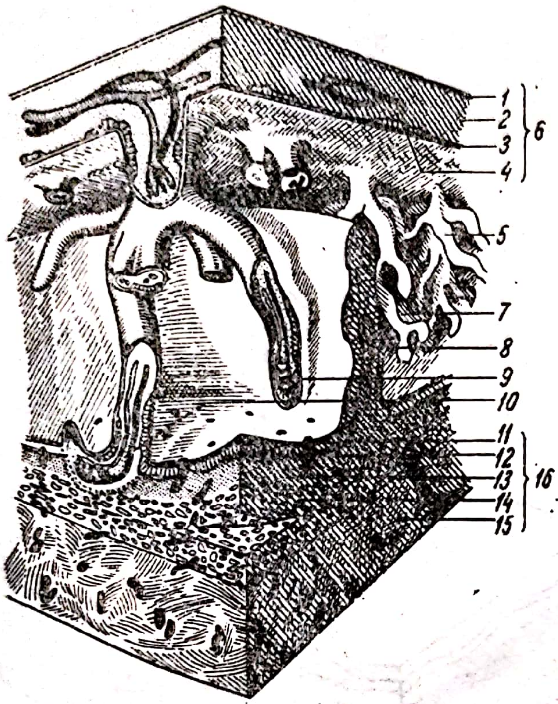


Fig. 48 — Placenta matură.

1 — Amnios. 2 — Ţesut conjunctiv. 3 — Sinciţiotrofoblast. 4 — Citotrofoblast. 5 — Vilozităţile placentare. 6 — Placa corială. 7 — Camera intervilozitară. 8 — Septul. 9 — Vilozitatea liberă. 10 — Vilozitatea crampon. 11 — Sinciţiotrofoblastul. 12 — Citotrofoblastul. 13 — Compacta deciduală. 14 — Spongioasa deciduală. 15 — Miometrul. 16 — Placa bazală.

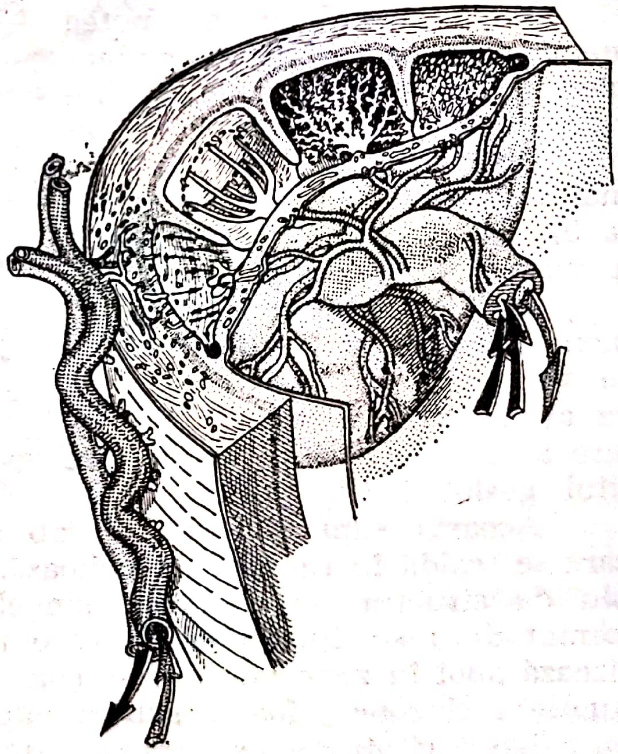


Fig. 49 — Circulaţia placentară (după Tuchman-Duplesis).

În partea opusă, placa bazală cuprinde, plecînd de la camera interviloasă : un strat de sinciţiotrofoblast care tinde de asemenea să fie înlocuit prin plăci de substanţă fibrinoidă, masa (coca) citotrofoblastică, care se transformă de asemenea într-un strat fibrinoid (stratul lui Nitabuch), şi stratul decidual cu zonă compactă şi zonă spongioasă.

Circulația placentară

Placenta este un organ vascular, punînd în justa poziție o circulație corială de origine fetală și de tip capilar, cu o circulație interviloasă de origine maternă, de un tip foarte particular (fig. 49).

a) **Circulația placentară fetală :** cordonul ombilical abordează placenta în centrul ei. Arterele ombilicale radiază în placa corială plecînd din acest punct, ramificîndu-se și dînd la nivelul fiecărui trunchi vilozitar de prim ordin o ramură care irigă ansamblul arborelui vilozitar. În vilozități, aceste artere dau naștere la o rețea capilară numită de către W i l k i n, „în voal".

Debitul circulației fetale la termen este între 165 și 150 ml pe minut.

b) **Circulația placentară maternă :** circulația placentară maternă rezultă inițial din deschiderea arterelor spiralate ale endometrului în a 14-a, a 15-a zi a gestației. Aceste artere iau atunci numele de artere uteroplacentare. Ele se vor găsi înglobate în placa bazală și vor prezenta importante modificări de structură, după nivele, pierzînd progresiv din stratul muscular, apoi chiar endotelial și crescînd în diametru înainte de a se deschide în camera interviloasă.

Numărul de deschideri arteriolare în spațiu intervilos este diferit apreciat de autori, fiind între 100 și 500. Cifra de 100 ar fi aproape de numărul final de sisteme tambur, lucru în concordanță cu teoria lui **W i l k i n.**

Sîngele matern este ejectat în camera interviloasă formînd un jet care atinge placa corială și plecînd de aici revine lateral pentru a scălda vilozitățile.

La acest nivel sîngele matern circulă cu o slabă presiune și este zona electivă de schimb. În centrul sistemului tambur presiunea sîngelui matern este încă ridicată și schimburile de apă și substanțe nutritive se vor face de la mamă la făt. În partea laterală, în labirintul vilozitar, presiunea este joasă și schimburile de apă și substanțe nutritive se vor face de la făt la mamă.

Se poate remarca că într-un asemenea sistem există un gradient de presiune, în cursul traiectului sîngelui matern, realizînd din acest punct de vedere o situație comparabilă cu cea care se petrece într-un capilar normal. Sîngele din camera interviloasă este reluat de venele utero-placentare care de asemenea încep în camera interviloasă după o dispoziție care este încă obiect de discuție. Numărul lor este divers apreciat, fiind pentru unii mai puțin de 100, iar pentru alții mai mult de 150. În vene domnește o presiune joasă, de aproximativ 8 mm Hg, care favorizează evacuarea camerei interviloase.

Este important să se exprime volumul total al camerei interviloase, care după W i l k i n este de 177—265 ml la 5 luni.

Evoluția celorlalte anexe

În cursul perioadei embrio-fetale evoluția celorlalte anexe înafara placentei, este marcată de expansiunea corionului, dezvoltarea cavității amniotice și alungirea cordonului ombilical.

În timpul celei de a IV-a luni, cavitatea uterină se şterge complet prin fuziunea caducei parietale cu caduca reflectată. În acest loc se formează o membrană fibroasă, iar corionul este redus la o formaţiune trofoblastică foarte limitată, lipită de caduca parietală modificată, formată dintr-un ţesut conjunctiv lax, conţinînd lacune, reprezentînd res-

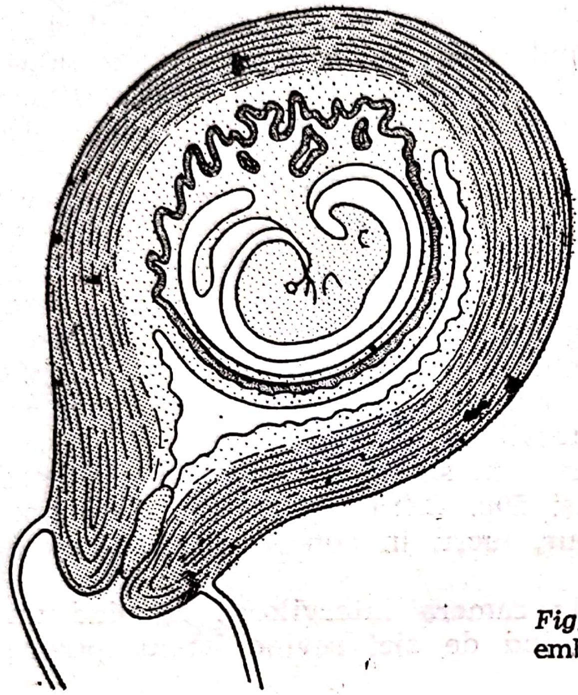


Fig. 50 — **Aspectul general al anexelor embrionare la un embrion de 6 săptămîni (după Tuchman-Duplesis).**

turile fundurilor de sac glandulare. La acest nivel se va face separarea membranelor odată cu delivrenţa.

Amniosul este aplicat direct pe faţa profundă a corionului limitînd o cavitate amniotică care creşte progresiv. Acest compartiment reprezintă mediul lichid în care se dezvoltă fătul. Lichidul amniotic atinge la termen un volum de 1,5—2 litri. El constituie un mijloc de protecţie pentru făt şi este de asemenea obiectul schimburilor continue dintre compartimentele materne şi fetale (fig. 50).

Cordonul ombilical care este individualizat în cursul perioadei embrionare se alungeşte constant. La sfîrşitul perioadei embrionare la nivelul locului de implantare ventral, un diverticul al celomului intern se prelungeşte la baza cordonului : ansa intestinală primitivă se angajează constituind hernia ombilicală fiziologică.

În cursul lunii a III-a intestinul este reintegrat în abdomen şi diverticulul celomic dispare.

În timpul celei de a III-a lună canalul vitelin apoi canalul alantoidian se transformă în cordoane fine, apoi se atrofiază.

De aceeaşi manieră, dispar vasele viteline, apoi vena ombilicală dreaptă. Astfel cordonul ombilical nu mai cuprinde la sfîrşitul gestaţiei decît două artere şi o venă ombilicală cuprinse în gelul lui Wharton, în interiorul unui înveliş epitelial simplu amniotic.

Cordonul ombilical se implantează pe peretele ventral, într-un amplasament la început larg şi relativ jos situat. În timpul perioadei

fetale ombilicul se reduce în diametru şi cîştigă progresiv amplasarea definitivă.

La cealaltă extremitate, cordonul ombilical abordează discul placentar pe faţa sa centrală, avînd o inserţie în mod normal centrală, dar putînd fi şi marginală sau velamentoasă.

În concluzie, sistemul anexial în cursul perioadei fetale s-a simplificat şi s-a redus la :

— o cameră fetală : cavitatea amniotică unde fătul se scaldă într-un mediu lichid ;

— un organ de schimb cu mama : placenta, care asigură de asemenea o funcţie hormonală esenţială ;

— o cale de legătură : cordonul ombilical.

Patologia perioadei fetale

Perioada fetală e caracterizată prin creşterea şi maturaţia funcţională a diferitelor organe. În acest timp trei aparate sînt obiectul unei mai accentuate diferenţieri : aparatul genital, sistemul nervos şi aparatul locomotor.

Astfel se explică faptul că şi în perioada fetală produsul de concepţie este sensibil la acţiunea factorilor nocivi externi, aceşti factori antrenînd o patologie complexă al cărei mecanism de producere nu este pe deplin elucidat. Aceşti factori pot afecta migraţia şi stratificarea care au loc în sistemul nervos, procesele de osificare şi alte fenomene morfogenetice care au loc în această perioadă. De asemenea, influenţele nocive pot reprezenta însă un factor important de provocare a naşterilor premature.

O contribuţie de seamă la elucidarea acestor aspecte teratogene din perioada fetală (fetopatii) a adus-o şcoala de embriologie experimentală de la Timişoara, condusă de B. Menkes.

Senescenţa placentară

Placenta este un organ trecător, prezenţa ei este indispensabilă dezvoltării şi creşterii embrionului şi a fătului. Ea are o evoluţie proprie şi îşi păstrează structurile în mare parte pînă la termen, dar apar unele fenomene degenerative şi alteraţiuni celulare care au fost grupate sub denumirea de „senescenţă placentară“. Aceste modificări interesează structurile placentei, dar ele au repercusiuni asupra funcţiunii ei.

Senescenţa placentară este caracterizată prin modificări histologice grupate în următoarele entităţi :

1. **Degenerescenţa trofoblastului :** stratul de citotrofoblast prezintă primele breşe în luna a III-a şi tinde să dispară progresiv, încît în luna a V-a persistă numai învelişul sinciţial şi elementele Langhansiene izolate care vor scădea treptat pînă la dispariţie totală.

Sinciţiul se subţiază mult la finele sarcinei şi se constată :

— dispariţia pseudocililor care erau socotiţi ca nişte mici proiecţii citoplasmatice ;

— apariţia unor modificări degenerative ca diminuarea condriomului şi modificări ale aparatului G o l g i, vacuole de lipoizi.

2. **Remanierea stromei viloase** şi depozite de substanţă hialină : stroma mixoidă a vilozităţii tinere este progresiv înlocuită cu un ţesut conjunctiv fibrilar care devine din ce în ce mai dens şi se ajunge la o fibroză, diametrul vilozităţilor scade.

Zone de degenerescenţă hialină apar curînd în placentă şi ele cresc pe măsură ce ea evoluează, iar explicaţia lor a fost diferită şi anume :

— fibrină degenerată a cărei origine ar fi din materialul fibrinos matern ;

— substanţe fibrinoide care ar fi consecutive degenerscenţei ţesutului fetaltrofoblast şi stromă. Cantitatea de substanţă fibrinoidă creşte progresiv şi va ocupa o suprafaţă de 7 ori mai mare ca la începutul sarcinii după W i l k i n.

3. **Modificările vasculare :** interesează atît vasele materne cît şi cele fetale :

— vasele caducei suferă modificări importante situate la nivelul inserţiei placentare unde se găsesc alteraţiuni mai mult sau mai puţin intense sub forma unei endovascularite obliterante. Aceste leziuni sînt constante în caducele prelevate la finele sarcinii, dar sînt mai mari în caz de sarcină prelungită şi în cazul sarcinilor complicate de afecţiuni renale şi vasculare ;

— vasele vilozităţilor suferă modificări de endovascularită cu îngroşarea endoteliului şi micşorarea lumenului, proliferarea şi degenerescenţa tunicii musculare şi treptat dispariţia valorii funcţionale a vasului. Pe 50 de placente la termen B u r s t e i n nu a găsit atingeri vasculare decît secundare degenerescenţei hialine. El nu a găsit ateroame de tipul degenerescenţei lipoidice în intima placentei normale. Alteraţiunile din membrana bazală a capilarelor vilozitare sînt mai pronunţate sub forma unei subţieri care măreşte schimburile şi posibilităţile de schimb. Subţierea se petrece prin condensarea stromei, dar este vorba şi de un depozit fibrinos al placentei senescente.

4. **Infarctele placentare :** plăcile fibrinoide albe din placentă sînt cunoscute de mult ca şi depozitele de fibrinoid albe şi s-au descris sub forma de :

— *plăci fibrinoide* care apar de obicei la periferia lacurilor sanguine. Încă din săptămîna a IV-a se văd în caducă celule ale citotrofoblastului în mici grupe izolate de un cerc fibrinos. Ele ne apar ca fiind formate prin necroza ţesuturilor fetale şi pot fi interpretate ca şi consecinţa unui eşec în agresivitatea trofoblastului.

Pe placa corială se constituie mai tîrziu după luna a IV-a un depozit fibrinoid „infarcte subcorionice“ se pare prin precipitarea fibrinei de origine maternă în contact cu ectodermul. Aceste formaţiuni fibrinoide pot suferi o degenerescenţă calcară, dar ele nu constituie decît bariere mici în calea lacurilor sanguine.

— *depozitele fibrinoide* au sediul în lacurile sanguine și înglobează vilozitățile. Ele limitează cîmpul de hematoză și constituie un veritabil obstacol și un substrat al senescenței palcentare și se formează după luna a VI-a.

Degenerescențele fibrinoide care provin din vilozități, atunci cînd sînt extinse, sudează diferite vilozități între ele și astfel se ajunge la excluderea funcțională a unui teritoriu. Este și mai importantă acțiunea depozitelor fibrinoide primitive perivilozitare.

În toate cazurile de degenerescență hialină a vilozităților sînt prezente și modificări ale vaselor coriale. Este vorba de o endarterită ? sau de o leziune primitivă ? Nu se poate răspunde la acestea.

Determinismul senescenței placentare

Există o evoluție ciclică a placentei care se exprimă prin : evoluția nutriției vilozităților, a stromei, a trofoblastului și factorii de coagulare din placentă.

1. **Nutriția stromei vilozitare :** încă de la studiile lui Hormann a rămas consemnat că nutriția stromei vilozitare trece prin două etape :

— În prima fază stroma avasculară a vilozității este sub dependența barierei trofoblastice prin intermediul căreia se hrănește prin difuziune pe contul lacurilor sanguine materne.

— A doua fază începe cu penetrarea sistemului vascular fetal care ia naștere din pediculul alantoidian. Se organizează acum o nutriție a țesutului corial pe contul sistemului capilar.

În unele circumstanțe vilozitățile se edemațiază, fenomen de amploare maximă în molă. Degenerescența pseudomolară pe care o găsim în unele placente senescente este consecința unei înmuguriri a vilozităților în absența unor proliferații vasculare.

2. **Vitalitatea trofoblastului :** trofoblastul este înzestrat cu o vitalitate și o agresivitate deosebită față de sîngele matern. Celulele trofoblastului sînt susceptibile de a manifesta o oarecare independență față de stroma subiacentă. În unele zone persistă o structură histologică tipică de înveliș, pe cînd axul vascular al vilozității a suferit o degenerescență hialină. Un studiu atent descoperă frecvent grămezi de sincițiu aparent viabil chiar în zonele în care procesul de degenerescență hialină este pronunțat. Există o disociere între activitatea trofoblastului și aceea a stromei viloase care explică unele stări patologice cum sînt : debilitățile fetale, feții morți inexplicabil intrauterin.

Factorii de coagulare sanguină în placentă, nu sînt bine cunoscuți deși depozitele de fibrină sugerează că ei sînt interesați în aceste procese. Explicația a fost dată prin diferite ipoteze și anume :

— încetinirea circulației în lacurile sanguine materne, existența unor zone de stază în general sub placa corială (Wilkin) favorizează indiscutabil formarea trombozelor ;

— puterea fibrinolitică și anticoagulantă a sincițiului tînăr diminuă cu vîrsta ;

— nu este exclus ca unele substanțe prezente în stroma viloasă sau în sîngele fetal să traverseze membrana placentară și să tulbure proteinele sîngelui matern. Acesta ar fi unul din mecanismele de origine a hemoragiilor grave din DPNI.

Consecințele fiziologice ale senescenței placentare. Modificările fiziologice în placenta senescentă au în mod sigur repercusiuni asupra diferitelor funcțiuni și anume :

— funcțiile de nutriție care depind de valoarea suprafeței de schimb este natural să se modifice ;

— suprafața de schimb : Wilkin și Bursztelјn prin studii curvimetrice au demonstrat că membrana de schimb la termen atinge 14.493 mp. Proporția acestei suprafețe cu degenerescență fibrinoidă crește în tot cursul sarcinii, tinzînd să diminue suprafața de schimb efectiv, dar valoarea rămîne aproape constantă după săptămîna a 36-ə ;

— modificările de schimb arată că senescența placentară nu este numai o îmbătrînire. Subțierea sincițiotrofoblastului, rărirea celulelor Langhans coincide cu apropierea intimei capilarului de învelișul vilozitar. Ajungem astfel la un moment dat să constatăm că mediul sanguin matern este separat de sîngele fetal printr-un endoteliu vascular acoperit de un strat subțire protoplasmatic ectodermal mai mult sau mai puțin degenerat hialin.

Studiile recente cu microscopul electronic au demonstrat simplificarea și subțierea „barierei placentare". Astfel schimburile care se realizează în placenta senescentă sînt cu siguranță deosebite de acelea din placenta tînără.

Participarea placentei la activitățile metabolice va diminua în timp ce vilozitățile se specializează în transportul materialelor din mediul matern direct. Transferul de substanțe crește, de exemplu pentru sodiu crește de 6 ori între săptămîna a 12-a și a 40-a. Activitatea proprie a țesutului placentar diminuă, exprimată prin consumul de oxigen care descrește pe gram de placentă, pe măsură ce sarcina înaintează.

În plus, există alterațiuni ale barierei placentare senescente care permit trecerea unor elemente care în mod normal nu trec. Trecerea de hematii fetale este demonstrată și cunoscută în patogenia bolii hemolitice a nou-născutului. Contracțiile uterine din travaliu se pare că sînt în măsură să creeze microtraumatisme la nivelul vilozităților și să permită astfel trecerea oricăror fragmente.

Funcțiunile hormonale ale trofoblastului se desfășoară în tot timpul gravidității. Snoek subliniază că singurii hormoni de origine placentară sigură — gonadotrofinele coriale — par să nu joace un rol deosebit în a doua jumătate a sarcinii.

În ce privește estrogenii și progesteronul, a căror origine placentară nu este sigur probată, rolul lor este esențial, atît pentru buna evoluție a sarcinii pînă la stadiile ultime cît și a pregătirii pentru naștere. Este necesar să ne explicăm noțiunile în aparență contradictorii și anume creștere progresivă a concentrației secreției estrogenice și progesteronice, deși fenomenul de senescență placentară se pronunță și el. Este necesar să facem o primă remarcă și anume că nu este exact și corect spus că creșterea steroizilor de origine placentară se continuă pînă la începutul travaliului. Studiul zilnic al eliminărilor urinare a

steroizilor și a pregnandiolului în ultimele săptămîni arată o diminuare globală a concentrației acestor metaboliți. În ce privește pregnandiolul acest fapt este sigur și dovedit de multă vreme. R o b e y a insistat și a arătat că la o femeie gravidă sănătoasă dozarea pregnandiolului urinar evoluează de la 70 mg la începutul lunii a IX-a la 50 mg odată cu declanșarea travaliului. În ceea ce privește estrogenii diminuarea globală a estrogenilor urinari este mai puțin netă și mai capricioasă, dar sensibil modificată în săptămîna care precede nașterea. Este semnificativă scăderea relativă a excreției estriolului.

Aceste modificări ale secrețiilor hormonale se traduc prin modificări ale frotiurilor vaginale care în apropierea termenului sînt caracteristice de asemenea prin modificări ale citologiei vezicale. Ni se pare cu totul legitim de a susține că modificările trofoblastice caracteristice pentru senescența placentară sînt fără influență asupra activităților biologice ale placentei.

S n o e c k a dovedit că, dacă transformarea fibroasă a vilozității progresează în ultimele săptămîni ale sarcinii, creșterea altor vilozități și creșterea dimensiunilor fac ca suprafața utilizabilă pentru schimburile fetomaterne să nu fie modificată prea mult.

În sfîrșit, elementele trofoblastice citologice active pot să fie observate pe suprafața vilozităților în curs de degenerescență ca și cînd s-ar recupera posibilitatea unei activități. Care ar fi mecanismul reglator susceptibil de a interveni pentru a fixa cantitatea de trofoblast activ și pentru a menține nivelul fiziologic al secrețiilor hormonale ? În vecinătatea termenului, atît prin modificările morfologice cît și prin schimbările progresive în modalitățile activității biologice placenta asigură viața fătului în uter. Organele fătului sînt menținute și pregătite treptat pentru activități noi care vor fi impuse de viața extrauterină și această pregătire se pare că într-o mare măsură pregătește declanșarea travaliului. Nașterea care trebuie să survină la un moment relativ precis al evoluției regresive la finele sarcinii este comandată prin acțiunea asociată a factorilor complecși uterini, ovulari, metabolici și hormonali cu intervenția sistemului nervos. Aceasta este evoluția ciclică a placentei care pare să joace un rol principal în această asociație organism matern — placentă — făt. Această asociație este de cele mai multe ori solidă, dar uneori ea poate deveni fragilă.

Probleme imunologice puse de dezvoltarea oului

Fecundarea, apoi sarcina pot fi considerate drept situații înalt conflictuale din punct de vedere imunologic. În fond, fie că este vorba numai de spermatozoizi sau de ou, există o punere în contact a organismului feminin cu celulele genetic neasemănătoare, de unde posibilitatea mai mult sau mai puțin teoretică a existenței unei reacții imunitare.

Care sînt mecanismele protectoare, care asigură totuşi dezvoltarea normală în procesul de reproducere ?

În acest sens discuţiile care se poartă se pot grupa în trei categorii :

Toleranţa imunologică a fătului

La toate animalele placentare dezvoltarea intrauterină a fătului pune probleme imunologice destul de derutante. În fond fătul poate fi considerat ca o grefă, ori departe de a răspunde la regula respingerii, el este perfect tolerat şi găseşte în sînul organismului matern condiţii ideale de dezvoltare. Există aici o veritabilă enigmă biologică care a suscitat diferite ipoteze, ducînd în final la 4 eventualităţi principale.

1. **Absenţa antigenităţii fetale.** Ipoteza nu poate fi susţinută, deoarece în gastrulaţie şi începutul organogenezei apar anumite antigene specifice organelor. De asemenea, antigene de transplantare au fost descoperite la şoarece în stadiul de blastocist, în momentul nidaţiei (Simmons, 1965).

2. **Condiţiile imunologice locale particulare ale uterului.** Se cunosc de exemplu medii privilegiate care autorizează o homogrefă : camera anterioară a ochiului, creierul, sau buzunarul jugal al hamsterului. Toate acestea au drept caracteristică comună absenţa drenajului limfatic. Această particularitate nu există la nivelul uterului.

Ne putem însă întreba dacă uterul nu creează condiţii particulare în timpul gestaţiei şi dacă decidualizarea nu ar reprezenta o asemenea condiţie.

Se ştie că tentativele de grefă intrauterină în absenţa unei reacţii deciduale durabile au eşuat. Din contră, cu toată imunizarea prealabilă a primitorilor împotriva rasei donatoare, transferul de blastocite de şoarece în uterul în stare de pseudogestaţie, permite o dezvoltare fetală normală.

Grefa oului în aceleaşi condiţii de imunizare, dar pe un alt organ (rinichi) antrenează o respingere a acestuia (Kirsy, 1966).

Deoarece ştim însă că o sarcină extrauterină se poate dezvolta pînă la termen, putem afirma că factorul uterin local nu este singurul care intervine în fenomenul de toleranţă a oului în uter.

3. **Micşorarea capacităţii reacţionale materne.** Reactivitatea maternă în cursul gestaţiei testată prin homogrefe, a fost obiectul unor constatări experimentale destul de contradictorii.

În majoritatea cazurilor durata supravieţuirii grefei nu a fost prelungită, sau foarte puţin. Trebuie subliniat faptul că eşecurile au fost observate atunci cînd grefa era total străină. David (1967) a arătat că o grefă provenind din produsul de concepţie este obiectul unei toleranţe neprelungite.

Acest comportament imunologic foarte particular dispare în zilele care urmează sfîrşitului gestaţiei.

În concluzie ipoteza unei scăderi a reactivității imunologice, nu poate fi dovedită, subliniem că este vorba de un comportament selectiv față de produsul de concepție. Acest comportament deosebit va găsi în parte o explicație în impregnarea hormonală particulară gestației și în special în creșterea hormonilor corticoizi.

4. **Existența unei bariere imunologice între mamă și făt.** Țesuturile fetale nu sînt niciodată în contact cu endometrul matern. Ele rămîn separate prin trofoblast. În mod cert acesta este de origine ovulară, dar diferențierea sa precoce, încă de la segmentare va putea explica anumite particularități imunologice.

Trei ipoteze merită discuții :

a) Trofoblastul nu prezintă antigene de transplant, grefele de trofoblast la animal nefiind respinse, chiar dacă receptorul a fost imunizat împotriva țesuturilor donatorului.

Simons (1966) apreciază că trofoblastul este lipsit de antigene.

b) Pe membranele trofoblastice sînt prezente numai antigenele materne. Experiențele de transfer de ou la o mamă hrănitoare vin împotriva acestei posibilități.

c) Antigenele trofoblastice sînt prezente, dar sînt mascate de o învelitoare fibrinoidă care acoperă membrana trofoblastică. Existența acestei învelitori constituită din mucoproteine este evidentă din punct de vedere morfologic.

Currie (1967) a demonstrat că după digestia enzimatică a acestei învelitori protectoare, celulele trofoblastice devin sensibile la un atac imunologic, ceea ce confirmă existența antigenelor mascate de învelișul fibrinoid. Este fără îndoială cea mai întemeiată ipoteză la ora actuală.

Sterilitatea prin imunizarea spermatozoidică

Experimentul a demonstrat de mult timp că spermatozoizii injectați la un animal, declanșează formarea anticorpilor. Dacă această injectare are loc la femelă, ea poate să antreneze o stare de sterilitate.

Aceste noțiuni experimentale au adus ideea posibilității survenirii spontane a sterilității prin mecanism imunitar. Acestea sînt considerate dintr-un dublu punct de vedere : acela al unei izoimunizări, dacă reacția are loc în organismul feminin și acela al unei autoimunizări, dacă reacția intervine într-un organism bărbătesc.

a) În ceea ce privește izoimunizarea, s-a presupus rolul anticorpilor de grupă sanguină, bazîndu-se pe studii statistice asupra repartiției grupelor A, B, 0 la cupluri sterile. S-a observat un procentaj mult mai ridicat de cupluri incompatibile în cadrul sterililor : femei grup 0, bărbați grup A sau B. Aceasta se explică prin acțiunea aglutininelor la nivelul organelor genitale, asupra spermatozoizilor purtători de antigene.

În fapt nu este demonstrat că antigene de grupă sanguină se manifestă la nivelul spermatozoizilor, ele fiind prezente sub formă solubilă în lichidul seminal (la indivizii „secretori“) și vor putea juca

rolul de antigene de acoperire asupra spermatozoizilor. Se vede greu în acest caz posibilitatea unei acţiuni selective asupra spermatozoizilor.

Se vede deci că rolul anticorpilor de grupă sanguină este foarte contestat.

Rolul imunităţii cîştigate împotriva antigenelor specifice spermatozoidului a fost larg studiat. Diferiţi autori care au căutat anticorpi, fie în sînge, fie la nivelul glerei cervicale, au publicat rezultate destul de contradictorii. Unii au descoperit anticorpi, cu o mare frecvenţă la cuplurile cu sterilitate inexplicabilă. Alţii, de data asta mai puţin numeroşi, nu au putut să pună niciodată aşa ceva în evidenţă.

b) Sterilitatea prin autoimunizare reprezintă un cadru mai bine definit (Runke şi Fjaibeant).

În final în anumite condiţii etiologice (obstrucţia sau infectarea căilor spermatice), anumite persoane prezintă anticorpi antispermatozoizi descoperiţi în aer sau lichid seminal. Pe de altă parte reprezintă o autoaglutinare spontană a spermatozoizilor. Acest singur fapt explică imposibilitatea penetraţiei glerei cervicale şi sterilitatea.

Etiopatogenia malformaţiilor congenitale

Cauzele şi patogeneza anomaliilor congenitale sînt puţin cunoscute ca şi mecanismul dezvoltării organismului în general. Varietatea malformaţiilor este condiţionată de vîrsta pe care o are produsul de concepţie în momentul intervenţiei noxei şi de intensitatea acesteia.

În ultimele decenii s-a conturat mai precis domeniul patologiei prenatale. Acest domeniu cuprinde, de fapt, toate abaterile de la normal ce au loc în gameţi, zigoţi şi apoi în întregul proces de dezvoltare prenatală. Aici trebuie să distingem (pentru om şi mamiferele superioare) perioada formării şi maturaţiei gameţilor, fecundaţia, perioada dinaintea implantării, perioada procesului de implantare, a organogenezei, a dezvoltării fetale precoce şi tardive, precum şi perioada perinatală. În legătură cu aceste perioade s-au încetăţenit termenii de gametopatie, zigopatie, embriopatie, fetopatie. Pentru a cuprinde — în afara corpului embrionului — şi organele sale extraembrionare, precum şi mediul său matern, s-au creat termenii de Kyema, respectiv complex embrionar. Aceşti termeni vizează interrelaţia corpului embrionului cu mediul său apropiat şi mai îndepărtat. Trebuie subliniat că noţiunea de germopatie se aplică modificărilor induse de factori exogeni celulelor germinale care stau la originea organismului afectat. Este bine să se delimiteze acest grup de modificările genetice, ereditar transmise.

Termenii de embrio- şi fetopatie au fost la început limitaţi la infecţiile virotice ale mamei (imediat după primele observaţii ale lui Gregg, în 1941, asupra efectului rubeolei). Astăzi sîntem pe deplin îndreptăţiţi să le folosim în patologia prenatală, indiferent de factorii etiologici endogeni sau exogeni în cauză. Este de la sine înţeles că patologia prenatală cuprinde nu numai expresia ei morfologică, ci şi consecinţele morfofuncţionale şi metabolice, ea putînd interesa toate nivelurile de organizare, începînd de la cel submolecular şi molecular (patologia moleculară). Trebuie menţionat că unele aspecte ale patologiei prenatale devin manifeste în viaţa postnatală. Abia în ultimul timp începe să fie apreciată just importanţa unor evenimente din perioada de dezvoltare prenatală pentru cea postnatală.

Concepută în felul acesta, patologia prenatală se deosebeşte de cea postnatală prin trăsături inerente perioadei de dezvoltare afectate primar.

Trăsăturile caracteristice care interesează patologia prenatală sînt determinate de anumite condiţii specifice: procesele patologice se dezvoltă aici într-un organism în plină şi rapidă morfo- şi fiziogeneză; embrionul manifestă o reactivitate diferită de cea a organismului în perioada postnatală; procesele patologice au loc în condiţiile interrelaţiilor dintre organismul matern şi embrion etc.

În primele stadii de dezvoltare pînă la începutul organogenezei, embrionul dispune de o deosebită posibilitate de reorganizare, chiar dacă o noxă patogenă distruge o parte a celulelor sale. În experienţele lui Russell şi Russell, embrionii de şoarece iradiaţi cu raze X în stadiul premergător implantării (pînă la 6 zile), fie că au murit (cca 80%), fie că s-au dezvoltat normal, fără malformaţii. În perioada migraţiei ovulului fecundat prin trompă, care durează la om 7 zile, ovulul este supus unor influenţe încă puţin cunoscute. Corner, de pildă, a observat că mici cauterizări ale ovarului sau ale altor ţesuturi situate în apropierea trompei produc resorbţia ovulului în curs de segmentare. În experienţele lui Hertig şi Rock, după 107 fecundaţii probabile, s-au găsit 34 de blastociste dintre care 24 normale.

Spre deosebire de această perioadă, cînd efectul noxelor se traduce deci prin moartea embrionilor (germenului) sau posibilităţi totale de refacere, stadiul următor, cel al organogenezei, se caracterizează prin accentuate posibilităţi teratogenetice.

Acest stadiu a cuprins la şoareci perioada dintre ziua a 9-a şi a 13-a de gestaţie, la om dintre ziua a 18-a şi a 42-a a sarcinii. Pe lîngă această susceptibilitate generală deosebită din timpul organogenezei, trebuie amintit că fiecare organ are anumite perioade de sensibilitate, aşa-numite perioade „critice“ (Svetlov), în care este deosebit de susceptibil variatelor noxe. Sensibilitatea este de obicei maximă la începutul dezvoltării organului, eventual în stadiul de primordiu, scăzînd treptat odată cu diferenţierea. Pentru anumiţi factori exogeni s-au putut stabili adevărate „orarii“ teratogenetice cu ajutorul unor scurte expuneri la carenţe, al iradierii, al variaţiilor temperaturii etc. Aşa, de pildă, carenţa în vitamina A la şobolani duce în a 10-a zi la anomalii cardiace, iar în a 15-a zi la anomalii ale ochiului, arcurilor aortice, plămînului şi diafragmului. Unele efecte teratogenetice apar aici ca urmări ale nesatisfacerii necesităţilor metabolice locale în anumite momente ale dezvoltării.

Reactivitatea embrionului din punct de vedere morfofuncţional se caracterizează prin faptul că acesta nu poate forma anticorpi difuzibili. În perioada prenatală, în organismul embrionar, în rapida creştere şi diferenţiere, predomină procese imunologice de tip morfogenetic. Există, pe de altă parte, şi anumite forme speciale de reactivitate (legate probabil de sensibilitatea clonală a unor celule embrionare), care joacă un rol în fenomenul de toleranţă indusă. Nu lipsesc complet nici formele de reactivitate faţă de diferite noxe exogene şi endogene. Cercetări efectuate de Menkes asupra modificărilor proteinelor serice la embrionii de găină infectaţi cu bacili Koch au arătat schimbări nete în curbele electroforetice, diferite însă de cele din reacţia posthatală.

Fagocitoza este prezentă. Reacţia inflamatoare, proces fundamental în patologia postnatală, nu este nici ea cu desăvîrşire absentă în

organismul embrionului. Tipul reacţiei inflamatorii este însă diferit. Am putea vorbi, într-adevăr, despre inflamaţia de tip embrionar, comparînd-o cu cea de tip adult. În cercetările şcolii Menkes se demonstrează caracteristicile reacţiei tuberculoase sau ale reacţiei faţă de grefe tumorale maligne în complexul embrionar de găină. Totuşi, există cazuri cînd chiar unele componente ale complexului embrionar, ca membrana chorioalantoidă, pot manifesta reacţia inflamatoare de tip adult sau foarte apropiat de aceasta.

Trebuie subliniat că particularităţile menţionate se referă la perioada de embriogeneză şi la cea fetală precoce. În perioada fetală tardivă, reactivitatea începe să se apropie de cea postnatală.

Caracterul specific al reacţiei organismului la noxe patogene se manifestă şi în morfologia precoce a leziunilor provocate. Se pare că aici calitatea agentului este de mai mică importanţă. Variate noxe exogene provoacă acelaşi tip de leziune a celulei embrionare: degenerescenţa, necrobioza sau necroza unor grupe celulare localizate. Există — cel puţin în foarte multe cazuri de îmbolnăviri ale embrionilor — leziuni celulare stereotipe, a căror soartă depinde, în continuare, de capacitatea de regenerare şi compensare de care dispune organismul embrionar, de localizarea leziunii, de intensitatea şi momentul acţionării noxei, precum şi de prezenţa sau absenţa reacţiei macrofagice.

Noxele pot îmbolnăvi produsul de concepţie, fără ca această îmbolnăvire să se repercuteze asupra creşterii şi dezvoltării lui ulterioare. Repercusiunile se pot însă şi exterioriza, fiind uneori parţiale, alteori generale, compatibile sau incompatibile cu viaţa. Un factor nociv intens acţionînd în primele momente ale sarcinii duce la moartea produsului de concepţie sau la instalarea unei grave malformaţii. Treptat sînt atacate organele a căror perioadă de formare este maximă, apoi scade treptat frecvenţa şi gravitatea malformaţiilor.

Astfel se afirmă, de exemplu, că virusul hepatitei epidemice, acţionînd în primele luni de sarcină, produce uneori grave malformaţii congenitale datorită electivităţii deosebite faţă de ţesuturile tinere, iar începînd din luna a VII-a poate fi chiar inofensiv pentru produsul de concepţie. Dacă luăm în considerare legile lui S t o c k a r d (1921) cu privire la etiopatogenia malformaţiilor congenitale, care specifică că diverse malformaţii pot fi produse de aceeaşi noxă şi că aceeaşi malformaţie poate fi produsă de mai multe noxe, tipul malformaţiei depinzînd de momentul intervenţiei noxei, o considerăm ca un progres faţă de concepţiile autorilor clasici, care incriminau procesele inflamatorii în etiologia malformaţiilor.

Se cunoaşte că embrionul uman este bine protejat de traumatismele mecanice externe prin uter, membranele fetale şi lichidul amniotic. Placenta era considerată mult timp ca o barieră de netrecut, cu rol în depozitarea substanţelor nocive prezente în organismul matern.

Astfel pînă la începutul anului 1940 era bine stabilit că malformaţiile congenitale erau determinate exclusiv de factori ereditari. Odată cu descoperirea lui G r e g g că rubeola contractată de mamă în primele luni de sarcină antrenează malformaţii la embrion, a apărut pe neaşteptate ideea că malformaţiile congenitale la om ar putea fi deter-

minate și de factori exogeni. Lucrarea lui W a r k a n y care arată că un regim carențat specific la mamă în timpul sarcinii este teratogen la șobolani, a fost punctul de plecare al unui număr mare de investigații care au dus la descoperirea a numeroși factori exogeni, teratogeni, pentru dezvoltarea embrionilor de mamifere (fig. 51).

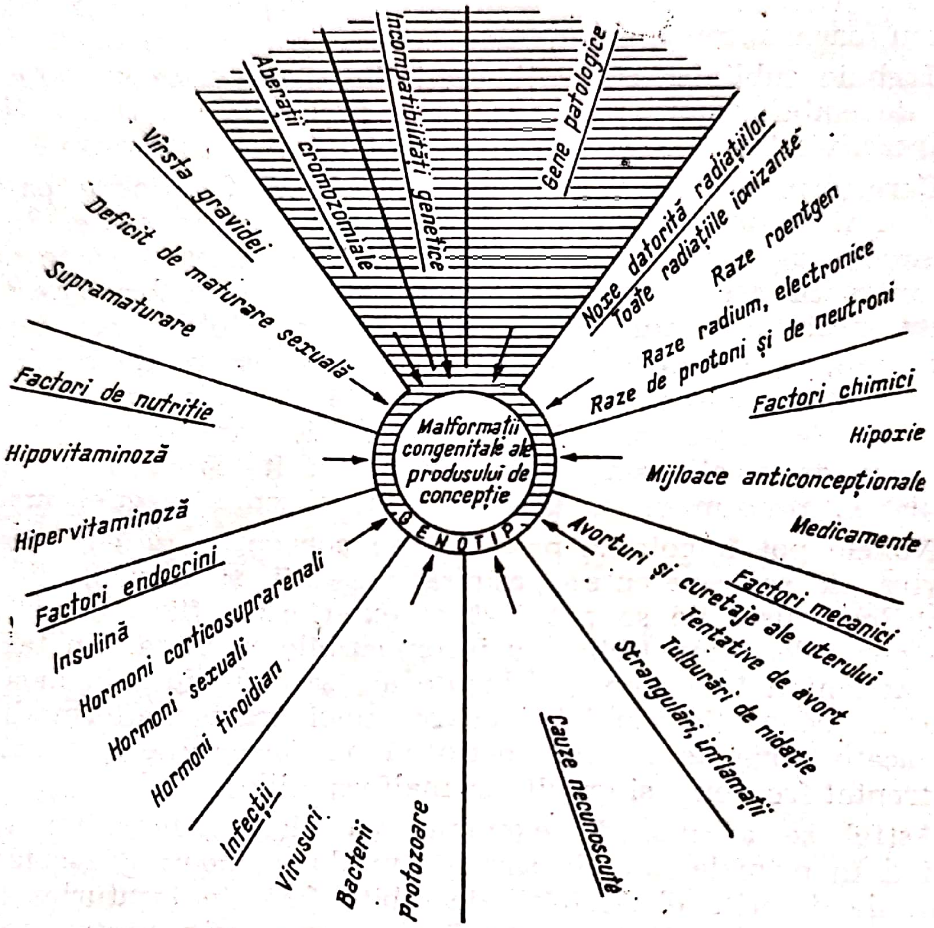


Fig. 51 — Factorii potențial teratogeni (după W. Hirsch).

Cercetările experimentale mai noi au arătat că ereditatea nu poate explica nici pe departe toate cazurile de malformații. În ciuda acestor descoperiri rapide, cunoștințele noastre asupra malformațiilor congenitale umane sînt încă relativ puțin înaintate. Actualmente se știe că 10% din malformațiile congenitale cunoscute sînt condiționate de factori exogeni, 10% sînt consecința factorilor genetici și cromozomiali, restul de 80% fiind produse probabil de intervenția diverșilor factori genetici și exogeni. După unii autori, cauzele malformațiilor congenitale au fost sistematizate în felul următor :

— condiționate de factori genetici 20% ;
— consecința aberațiilor cromozomice 10% ;
— consecutive infecțiilor virotice 10% ;
— factori exogeni și necunoscuți 60%.

Ereditatea
şi malformaţiile congenitale

În patologia prenatală se vorbeşte frecvent de boli congenitale, boli ereditare şi boli familiale. Termenul congenital înseamnă prezenţa anomaliei la naştere şi nu este sinonim cu ereditar. Malformaţiile sau bolile congenitale prezente la naştere pot fi determinate fie de factori genetici fie de factori extrinseci de mediu. La rîndul lor nu toate bolile genetice sînt congenitale, cel puţin în ce priveşte modificarea fenotipică evidentă la naştere. Termenul ereditar este sinonim cu termenii transmis şi moştenit. Bolile ereditare sînt consecinţa unor mutaţii genice şi se transmit (se moştenesc). Unele aberaţii cromozomiale pot fi de asemenea moştenite. Translocaţia 15/21, de exemplu, este implicată în producerea unor cazuri ereditare şi familiale de sindrom Down. Termenul familial nu este de asemenea sinonim cu ereditar sau genetic, căci există boli familiale produse de factori negenetici. Rahitismul carenţial comun, hipovitaminic, poate avea caracter de boală familială dar nu pe baze ereditare, ci prin acţiunea aceloraşi factori de mediu la mai mulţi membri ai aceleiaşi familii.

În trecut termenul de familial era folosit pentru bolile recesive survenite la indivizi cu părinţi normali, iar termenul ereditar pentru bolile dominante. Este evident însă că atît bolile dominante cît şi cele recesive sînt ereditare, dar moştenirea recesivă provine de la ambii părinţi.

Dacă pentru statistician apariţia unui caz de sindrom Down la aproximativ 600—650 de naşteri, a unui caz de sindrom Klinefelter la 500—600 de naşteri, a unui caz de trisomie X la aproximativ 1200—1400 de naşteri şi a unei oligofrenii fenilpiruvice la 1% din encefalopatiile cronice infantile internate în spital, nu constituie un temei de îngrijorare, geneticianul nu poate trece uşor cu vederea faptul că frecvenţa genelor patologice în populaţie este foarte mare, şi că numai pentru fenilcetonuri s-a calculat că 1 din 50 de indivizi este heterozigot pentru gena respectivă. Este şi mai interesant de ştiut că în fiecare an se nasc pe glob aproximativ 120 000 copii cu sindrom Down, că în lume există aproximativ 150 000 de femei cu constituţie triplu X şi cîteva sute de mii de constituţii XXY şi că povara ereditară sau embriofetală este purtată deopotrivă de individ, de familia sa şi de societate. Se apreciază că 30% din ovulele fecundate se elimină ca avort neevidenţiabil şi că acest procent este dublu faţă de avorturile spontane detectate. Se cunoaşte că peste 20% din avorturile spontane sînt produse de aberaţii cromozomiale letale, că 1% din malformaţiile congenitale prezente la naştere se găsesc aberaţii cromozomiale şi că 10% din malformaţiile congenitale sînt consecinţa unor mutaţii genice. Numărul bolilor sau sindroamelor ereditare este foarte mare şi în continuă creştere. Sînt menţionate aproximativ 837 boli autozomale dominante, 531 de boli autozomale recesive şi 119 boli ereditare X linkate. Pentru acest motiv trebuie să cunoaştem foarte bine legătura ce există între ereditate şi malformaţiile congenitale.

Astăzi capacitatea biologică a individului și liniile sale de dezvoltare ulterioară sînt considerate ca fiind determinate de tripla interdependență între patrimoniul genetic, condițiile oferite de mediul intern intrauterin și factorii de viață extrauterină.

Important este pentru medic de a stabili care dintre acești factori a jucat rolul cel mai important în apariția unei anomalii și care sînt măsurile ce trebuie luate pentru a oferi condiții cît mai bune de dezvoltare a individului respectiv. Înainte de a discuta genetica malformațiilor, prezentăm cîteva noțiuni generale de genetică umană.

Substratul material al eredității este localizat pe cromozomi, care își au sediul în nucleu și care reprezintă structuri moleculare de material nuclear în activitatea specifică de diviziune, în afara reproducerii ei neputînd fi puși în evidență deoarece își pierd aspectul morfologic, fără a-și pierde structura moleculară.

Cromozomii, după forma și numărul lor, sînt constanți, caracteristici pentru fiecare specie, determinînd cariotipul ei.

Celulele corpului omenesc au un număr dublu (diploid) de cromozomi care provin din diviziunea oului diploid rezultat din fecundarea unui gamet mascul cu unul femel, fiecare cu garnitură cromozomială haploidă. Deosebirile de sex se materializează în principal în funcție de prezența în celula femelă a unei perechi de cromozomi omologi (XX) iar la bărbat a unei perechi de cromozomi neomologi (XY), acești cromozomi sînt sexuali sau heterozomi, spre deosebire de restul care sînt autozomi. Sexul feminin este homogametic (simetric) la reproducere producînd gameți de același sex (X+X) iar sexul masculin este heterogametic producînd gameți de sex diferit (X+Y). De remarcat că nu numai heterocromozomii determină sexul ei și genele responsabile de caracterele sexuale. Organismul trece printr-o fază bisexuată care se finalizează printr-un proces complicat ajungîndu-se în final la cariotipul XX sau XY cu prevalarea unui sex.

Rezultă că fiecare celulă somatică prezintă 22 perechi cromozomi autosomi și o pereche de cromozomi sexuali și fiecare gamet posedă 22 cromozomi autosomi și un cromozom sexual X sau Y (fig. 52).

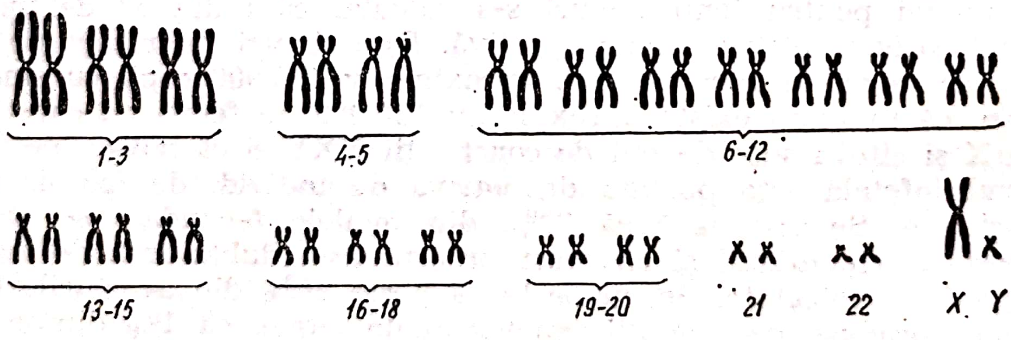


Fig. 52 — **Cariograma normală.**

Fiecare cromozom are numeroase gene așezate liniar, fiecare genă ocupînd o anumită poziție, denumită „locus". Cromozomii omului sînt în număr de 46, dispuși sub formă de perechi. Celulele care conțin cîte 2 din fiecare cromozom, se numesc diploide, cele sexuale ce au un singur set, se numesc haploide. Cromozomii unei perechi sînt omo-

logi şi fiecare locus este reprezentat pe ambii cromozomi ai unei perechi.

Genele care ocupă locusuri corespunzătoare pe cromozomi omologi se numesc alele. Cînd celulele unui organism conţin două alele identice pentru acelaşi locus, starea este homozigotă, iar dacă alelele sînt diferite, vorbim de heterozigotism. La heterozigoţi una din alele are un efect fenotipic mai puternic, este deci dominantă faţă de cealaltă care este recesivă.

După forma lor, cromozomii au fost împărţiţi în mai multe grupe, criteriile principale fiind lungimea cromozomului şi poziţia centromerului (sistemul Denver) :

A. = 1 — 3
B. = 3 — 5
C. = 6 — 12 + x
D. = 13 — 15
E. = 16 — 18
F. = 19 — 20
G. = 21 — 22 + y

În ultimele decenii s-a arătat că ereditatea nu este materializată numai în nucleu, ci ea există şi extranuclear (citoplasmatică), localizată pe epizomi, constituiţi tot din lanţuri de acizi nucleici. Între epizomi şi cromozomi există relaţii complexe de influenţare reciprocă. Structura chimică a informaţiei genetice este reprezentată de acizii nucleici : acidul dezoxiribonucleic (ADN) şi acidul ribonucleic (ARN).

Acidul nucleic este o moleculă rezultată din copolimerizarea a patru feluri de nucleotide ; secvenţele de nucleotide reprezintă suportul material al unităţii de informaţie genetică (gena). Nucleotidele sînt alcătuite din două baze azotate pirimidinice (citozina, timina, uracilul) sau două purinice (adenină şi guanină), un zahăr pentavalent (riboza sau dezoxiriboza) şi un radical fosforic.

ADN este alcătuit din două lanţuri de polinucleotide paralele înfăşurate helicoidal în jurul unui ax comun ; între nucleotide se stabilesc legături fosfodiesterice.

Între cele două lanţuri macromoleculare se stabilesc legături prin punţi de hidrogen, cu ajutorul bazelor azotate, întotdeauna o bază purinică se va lega cu una pirimidinică ; ADN se află dispus în cromozomi plicaturat format din segmente dublu helicoidale.

ARN este format dintr-un singur lanţ de polinucleotide. Se cunosc trei feluri de ARN :

— ARNm (mesager) duce informaţia sintezei de proteine din nucleu în citoplasmă ;

— ARNr (ribozomal) se află în ribozomi, locul de sinteză a proteinelor ;

— ARNt (de transfer) care transportă acizii aminaţi la locul de sinteză al proteinelor.

Se ştie că la baza vieţii stau procesele metabolice de la nivelul celulei, de importanţă primordială fiind sinteza proteinelor, procese specifice pentru fiecare tip de celulă. Specificitatea acestui metabolism

este asigurată de un sistem de comandă complex format din proteine-enzime.

Specificitatea metabolismului este păstrată în nucleu, iar realizarea lui este posibilă numai dacă informaţia este transmisă din nucleu în citoplasmă. De aici se constată că acţiunile individuale şi comune ale proteinelor, enzime ADN şi ARN stau la baza eredităţii.

Prin malformaţii congenitale se înţeleg toate anomaliile morfologice şi funcţionale care apar în perioada pernatală, cînd asupra organogenezei precoce acţionează izolat sau simultan factori ereditari progenetici şi factori de mediu (M e n k e s, 1964). Dacă se consideră că 15% din sarcini ajung la avort spontan, tot al patrulea avort spontan are drept cauză o anomalie cromozomială, iar din sarcinile duse la termen 0,5% au asemenea anomalii, rezultă că 4% din sarcini prezintă o anomalie (L e n z).

Şt. M i l c u arată că din 1000 embrioni avortaţi, 617 sînt malformaţi.

Se cunoaşte că 90% din ouăle cu anomalii cromozomiale se distrug în primul trimestru de sarcină, restul de 10% sînt duse la termen.

Triploidiile mor de obicei în primul semestru al sarcinii, monosomiile mor înainte de a se putea stabili existenţa unei sarcini (L e n z). Problema malformaţiilor congenitale constituie una din preocupările esenţiale ale geneticii umane, deoarece frecvenţa lor a crescut pe plan mondial, în special cele prin factori ereditari. În S.U.A. în ultimii ani a crescut cu 20%, în Suedia cu 1/3. În Anglia, în 1919 factorii ereditari au jucat un rol în 16,5% din cazuri. În 1954 rolul lor a crescut la 37,5%.

Pentru ca să vorbim de boală ereditară, ea trebuie să apară la mai mulţi membri ai unei familii, fie în linie orizontală, fie în linie verticală. Atît malformaţiile congenitale, cît şi bolile ereditare care sînt în prezent în număr foarte mare, odată ce s-au constituit, pot fi transmise din generaţie în generaţie, fie dominant, fie recesiv.

Prin dominantă se înţelege capacitatea unei gene de a-şi manifesta acţiunea în stare heterozigotă, caracteristica pe care o determină trebuind să apară în cursul a cel puţin trei generaţii. Dacă apare numai în două generaţii, este greu de deosebit de una recesivă. Redăm mai jos din studiul nostru un asemenea arbore genealogic, care reflectă transmiterea dominantă.

Anomalia în cazul unei gene dominante de cele mai multe ori se moşteneşte numai de la un părinte, modul de transmitere fiind determinat de poziţia genei patologice pe un cromozom autozomal sau unul sexual.

Dacă gena este aşezată pe un autozom în stare heterozigotă, la un părinte, ea se transmite succesiv din generaţie în generaţie în proporţie de 1/1 din cei afectaţi şi cei neafectaţi, 50% din copii vor fi afectaţi, 50% vor fi neafectaţi — ambele sexe fiind interesate în aceeaşi măsură.

$$P = Dr + rr$$
$$Fl = Dr + Dr + rr + rr$$

D = dominantă
r = recesivă

Dacă ambii părinți sînt heterozigoți pentru aceeași genă dominantă, 75% din descendenți vor fi afectați, din care 25% homozigoți și 50% heterozigoți.

$$P = Dr + Dr$$
$$Fl = DD + Dr + Dr + rr$$

Dacă un părinte este homozigot pentru o genă dominantă și altul homozigot pentru o genă recesivă, toți descendenții vor fi afectați heterozigot.

$$P = DD + rr$$
$$F = Dr + Dr + Dr$$

Dacă un părinte este homozigot pentru o genă dominantă și celălalt heterozigot pentru aceeași genă, toți descendenții vor fi afectați 50% homozigoți și 50% heterozigoți.

$$P = DD + Dr$$
$$F = DD + Dr + Dr + DD$$

În ce privește dominanta legată de sex (cromozomi sexuali), trebuie ca gena mutantă să fie așezată pe unul din cromozomii x la femei, iar la bărbat obligatoriu pe cromozomul x.

Cînd mama este heterozigotă afectată, 50% din descendenți vor fi heterozigoți afectați, din care 25% fete și 25% băieți.

$$P = Xx + xy$$
$$Fl = Xx + Xy + xx + xy$$
X = cromozom cu genă dominantă

Dacă mama este homozigotă afectată, toți descendenții vor fi heterozigoți afectați, indiferent de sex.

$$P = XX + xy$$
$$F = Xx + Xy + Xy + Xy$$

Dacă tatăl este afectat, atunci 50% din descendenți vor fi heterozigoți și numai fete.

$$P = xx + Xy$$
$$Fl = Xx + xy + Xx + xy$$

De manifestarea unei gene dominante patologice a vorbit prima dată Penrose în cercetări științifice pe distrofia miotonică. Aici se încadrează și hipoplazia smalțului dentar, sinostoza interfalangiană, arahnodactilia, sindromul Marfan, teleangiectazia hemoragică Osler etc.

Recesivitatea caracterizează gena care se manifestă fenotipic numai în stare homozigotă, stare ce poate să apară numai dacă ambii părinți prezintă aceeași genă recesivă. Este vorba de ereditate din partea ambilor părinți.

Genele recesive sînt destul de răspîndite în cadrul populațiilor dar starea homozigotă apare foarte rar întrucît posibilitatea ca doi heterozigoți recesivi să se întîlnească este rară. Din această întîlnire rezultă un homozigot al genei recesive, fapt cu consecințe grave asupra morfologiei. Acest fenomen se manifestă mai ales la copiii rezultați din căsătorii consanguine, în cadrul cărora posibilitatea de întîlnire a doi indivizi purtători ai aceleiași gene recesive este mai mare. Părinții

și descendenții indivizilor stigmatizați de o genă recesivă sînt purtători sănătoși heterozigoți ai genei respective. Genele recesive pot fi legate de cromozomi autozomali și cromozomi sexuali.

Pentru ca o genă recesivă legată de un cromozom autozomal să devină manifestă fenotipic, trebuie ca ambii părinți să fie purtători, copiii lor fiind 25% stigmatizați, 50% purtători sănătoși și 25% sănătoși.

$$P = Dr + Dr$$
$$Fl = DD + Dr + Dr + rr$$

În recesivitatea legată de sex gena se va găsi pe unul din cromozomii x ai femeii și pe cromozomul x al bărbatului. La femei manifestarea fenotipică apare numai în stare homozigotă, la bărbați fiind heterozigoți se manifestă totdeauna deoarece au numai un cromozom x. Cum însă femei homozigote sînt foarte rare, cel mai frecvent vor fi afectate ființele de sex masculin.

Din căsătoria unui bărbat afectat cu o femeie sănătoasă, rezultă descendenți masculi normali însă fiicele sînt purtătoare.

$$P = xx + Xy$$
$$Fl = Xx + xy + Xx + xy$$

Dacă purtătoarele se căsătoresc cu bărbați normali vor da 25% purtătoare, 25% bărbați afectați și 50% descendenți normali.

$$P = Xx + xy$$
$$Fl = Xx + Xy + xx + xy$$

Cum numărul copiilor în familiile europene este mic, înseamnă că frecvența apariției genelor recesive legate de sex este mică. Cu cît crește numărul copiilor într-o familie, șansa apariției malformațiilor crește.

Hemofilia se transmite de femei heterozigote prin cromozomul x și se manifestă fenotipic în stare homozigotă la bărbat, prin hemoragii ce nu pot fi oprite datorită lipsei de globină antihemofilică A (factorul 8) care transformă protrombina în trombină. Femei hemofilice nu există, deoarece starea homozigotă este letală pentru sexul feminin.

Trecerea bolii de la tată la fiu este imposibilă deoarece băieții moștenesc cromozomii x de la mamă, în schimb este posibilă trecerea la fiice care devin purtătoare. Dacă copiii unui hemofilic sînt fenotipic sănătoși, fiicele sînt însă purtătoare. Daltonismul este o altă boală recesivă legată de cromozomul x și se manifestă cu diferite intensități variind între incapacitatea de a deosebi culorile roșu și verde și pierderea totală a capacității de a distinge culorile (vedere ca pe un film alb-negru).

Bolile recesive apar de obicei într-o singură generație (cazuri familiale) iar cele dominante în mai multe generații de-a rîndul (boli ereditare).

Bolile ereditare recesive pot să apară în cursul mai multor generații, atunci cînd au loc căsătorii între bolnavi cu aceeași afecțiune sau între rude, care reîmprospătează numărul cazurilor homozigote eli-

minate prin selecție naturală. În mai multe generații o boală rară poate fi considerată dominantă, cînd se elimină caracterul de consanguinitate.

Boli cu transmitere recesivă sînt : malformații ale membrelor, nanism hipofizar, microcefalia, anomalii ale pielii, anomalii ale sistemului nervos central, anomalii ale ochilor și organelor genitale.

S-a încercat să se depisteze dacă o genă recesivă dă totuși unele mici modificări în stare heterozigotă și pe această cale să fie descoperită. Cercetările nu au dat rezultate unice. În sindromul adipozogenital cu hiperplazie de corticosuprarenală, în pseudo-hermafroditismul la fete și pseudopubertate precoce la băieți nu s-au obținut rezultate concludente.

La femeile purtătoare sănătoase în daltonism se recunosc după transparența irisului sau după un deficit de pigmentare a retinei (boală recesivă transmisă de cromozomul x) (F a l l s, 1951).

Exemplu : sindromul Eliss-van-Creveld, o boală displazică a structurilor ectodermale și mezodermale interesînd unghiile, forma dinților, cu modificări condrodistrofice ce afectează diafizele oaselor lungi care rămîn scurte, asociindu-se cu poli- sau sindactilii bilaterale, exostoze, malformații ale inimii. Alt exemplu este sindromul Biedl-Bardet cu malformații ale extremităților, tulburări oculare (retinita pigmentară, microftalmie, nistagmus), debilitate mintală, anomalii craniene.

Tulburări de metabolism pot fi de asemenea determinate de gene dominante cum se întîlnesc în diabetul insipid, insensibil la pituitrină, hipercolesterolemie esențială, icter intermitent juvenil Gilbert-Meulengrach, anemia hemolitică sferocitară. În aceste boli cu caracter dominant în care este vorba de tulburări de metabolism s-ar putea presupune că nu este vorba despre lipsa unui ferment ci de o structură patologică a acestuia. Probabil că în multe boli recesive metabolice este vorba mai puțin de o lipsă de ferment cît mai mult de modificarea structurală patologică a fermenților care astfel își suspendă activitatea.

Factorii ereditari acționează preconcepțional asupra progenitorilor oferindu-le un potențial teratogen. În prezent se știe că singura cauză a malformațiilor ereditare sînt mutațiile din celulele germinale care se transmit din generație în generație odată ce apar.

Mutațiile reprezintă o alterare a mesajului genetic transmis la descendenți, care are ca rezultat apariția bruscă în noua generație a unei configurații genetice și fenotipice anormale și care se va transmite în generațiile ulterioare ca și genele normale. Mutațiile sînt consecința interacțiunii patrimoniului genetic cu factorii mediului extern.

La om se cunosc :

— mutații genice în care este vorba de modificări în structura chimică a unei gene, care pot avea caracter punctiform dînd erori înnăscute de metabolism ;

— mutații sau aberații cromozomiale cu două posibilități :

a) modificarea numărului de cromozomi în plus sau minus ;

b) modificări morfologice ale cromozomilor care pot consta în :

— modificări în ordinea genelor ;

— inversie, ruperea unui fragment, răsucirea lui cu 180° și resudarea la cromozomul din care s-a rupt ;

— translocaţia, care constă în ataşarea unui fragment de cromozomi pe un alt cromozom neomolog ;

c) modificarea în numărul genelor de pe cromozomi :

— dileţia, pierderea unui fragment în cromozomi ;

— duplicaţia, adică ataşarea unui fragment de pe un cromozom omolog.

Modificările morfologice ale genelor cu excepţia translocaţiei din cursul tumorilor maligne nu se întîlnesc la om. Ca tip de mutaţie genică avem hemoglobinele patologice în cadrul cărora este vorba numai de plasarea unui aminoacid incorect pe unul din lanţurile ADN.

Mutaţiile pot interesa celulele somatice sau celulele sexuale. Mutaţiile celulelor somatice sînt mai puţin importante pentru individ, cu excepţia celor ce apar în stadiul precoce al dezvoltării embrionare cînd pot reprezenta punctul de plecare pentru un număr mare de celule anormale cu consecinţe nefaste. Dacă apar într-un stadiu tardiv, ele interesează numai un grup de celule, de aceea sînt compatibile cu viaţa. Mutaţiile ce interesează celulele germinale pot duce la moartea individului, deoarece interesează toate celulele organismului. Neurofibromatoza forma localizată, glioblastomul unilateral, precum şi grupele sanguine sînt puse în legătură cu mutaţii somatice.

Aberaţiile cromozomiale în patologia umană sînt mult mai frecvente. Tehnicile recente de culturi de ţesuturi au permis analiza cu precizie a hărţii cromozomiale a celulei umane.

S-a putut stabili aşa cum am arătat mai sus că celula somatică normală conţine 46 cromozomi din care 44 sînt autozomi, şi 2 sînt cromozomi sexuali. Ei se împart după poziţia centromerului şi lungimea braţelor de fiecare parte a centromerului.

Odată harta cromozomială stabilită s-a remarcat că anumiţi indivizi prezentau anomalii cromozomiale cantitative sau calitative. Unele din aceste anomalii interesau autosomii, altele cromozomii sexuali cu predilecţie cromozomul X. Dacă există un cromozom suplimentar, 3 cromozomi înlocuiesc perechea obişnuită, cazul este numit trisomie, prin acest cromozom şi anomalia se numeşte trisomie.

Patru trisomii sînt cunoscute mai bine pînă în prezent : trisomia 17—18, trisomia 13—15, trisomia X.

Autosomii anormale

Trisomia 21 se găseşte în celulele somatice ale majorităţii mongoloizilor (sindromul L a n g d o n D o w n). În cursul meiozei cei 2 omologi ai perechii cromozomiale se separă normal în aşa fel încît fiecare celulă fiică nu conţine decît jumătate numărul de cromozomi ai celulei mame. Dacă în timpul separării cele două membre ale unei perechi cromozomiale se deplasează către aceeaşi celulă (nondisjuncţie) această celulă va conţine 24 cromozomi în loc de 23 cromozomi.

Cînd în momentul fecundaţiei un alt lot de 23 cromozomi se adaugă gametului normal va rezulta o celulă cu 47 cromozomi din care 3 vor fi identici. Cunoscîndu-se că frecvenţa mongolismului creşte cu

vîrsta mamei, se crede că această non-disjuncţie survine în cursul ovogenezei mai curînd decît în cel al spermatogenezei.

Într-un număr mic de cazuri de mongolism cromozomul suplimentar 21 nu este liber ci ataşat unui alt cromozom care obişnuit aparţine grupului 13—15 sau grupului 21—22. Ar fi vorba de fenomenul numit translocaţie. Acest fenomen este posibil cam în 2% din cazuri, transmiţătorul fiind mama, sau translocaţia 21—22 în 1% din cazuri, transmiţătorul de data aceasta este tatăl. Acest tip de mongolism este înzestrat cu 46 cromozomi dar în care unul este de o talie deosebită deoarece efectiv este constituit din 2 cromozomi.

În cîteva cazuri s-a putut observa o translocaţie a cromozomului 21 la unul din părinţii copilului mongoloid. Acest părinte poseda atunci 45 cromozomi dar clinic era normal deoarece poseda un capital cromozomial normal. Purtătorii unei asemenea structuri cromozomiale sînt numiţi conducători (purtători).

Împerecherea şi separarea cromozomilor translocaţi şi a celor 2 cromozomi omologi 21 şi 13—15 în cursul meiozei determină asortarea cromozomică a celulelor germinative. Se crede că un mare număr de combinaţii sînt letale pentru embrioni. Se ştie totuşi că atunci cînd un gamet normal înzestrat cu un asortiment cromozomic 13—15—21 se combină cu un cromozom translocat 13—15—21 cu 21 liber, va rezulta o trisomie 21 caracteristică mongolismului (sindromul D o w n).

Analiza cromozomilor recunoaşte în mongolism o importanţă considerabilă. Dacă părinţii mongolismului au cromozomii normali riscul de a face al doilea copil mongoloid este de 1—2%. Dar dacă unul din părinţi este purtător de cromozomi translocat 21, acest risc este crescut considerabil de ordinul 1 sau 3.

Frecvenţa apariţiei sindromului D o w n ar fi de 2—3/1000 naşteri (L e n z). La mamele sub 20 de ani ar fi de 1% naşteri, la mamele între 40—45 ani de 15/100 naşteri, iar peste 50 ani 100% naşteri.

În clinica ginecologică II Cluj-Napoca acest sindrom a fost întîlnit în 3,8% din numărul malformaţiilor cercetate în ultimii 15 ani (fig. 53).

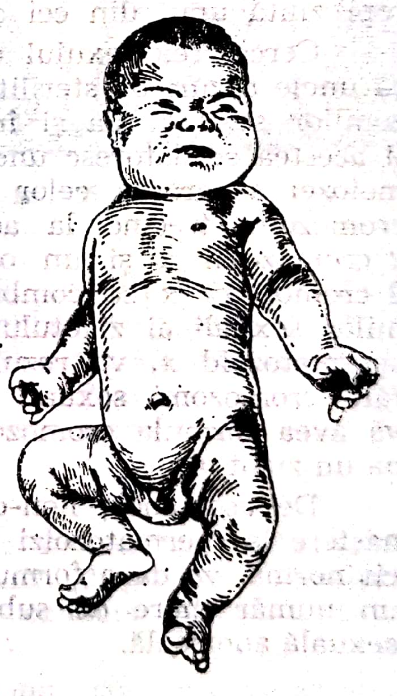


Fig. 53 — Sindrom Down.

Factorii externi nu influenţează apariţia acestei boli, în aceste cazuri existînd o predispoziţie genetică.

Trisomia 17—18, această formulă cromozomică determină un tablou clinic cu totul particular constituit din întîrziere mintală, malformaţii congenitale ale inimii, implantarea joasă a urechilor, atitudinea în flexie a degetelor şi mîinilor. Aceşti bolnavi prezintă anomalii renale şi malformaţii ale scheletului.

Trisomia 13—15 se manifestă printr-o serie de semne printre care citâm debilitate mintală, buza de iepure, gura de lup, microftalmie,

coloboma, urechi deformate, hemangioame la ceafă, polidactilie, malformaţii renale, cardiace, ale membrelor inferioare, sistemului nervos central (anencefalie). Frecvenţa acestui sindrom creşte odată cu vîrsta mamei. Un autosom supranumerar în perioada iniţială a sarcinii duce la eliminarea oului.

Trisomia 16 s-a găsit numai la avorturi. Trisomiile reprezintă după L e n z 6/1000 naşteri. Trisomiile D şi E sînt rare.

Cromozomii sexuali

O importantă contribuţie în studiul anomaliilor cromozomilor sexuali a fost adusă prin lucrarea lui B a r r care a remarcat o diferenţă în morfologia nucleilor acestor celule.

La femeile normale se găseşte în 40—80% a cazurilor un mic corpuscul de culoare închisă situat aproape întotdeauna la contactul membranei nucleare. Acest corpuscul nu există decît rar, uneori niciodată în celulele masculine normale.

Celulele feminine se numesc cromatin-pozitive. Celulele masculine se numesc cromatin-negative. Deşi natura acestei cromatine sexuale este obiectul a lungi controverse, în prezent a fost demonstrat că ea reprezintă unul din cei doi cromozomi X ai celulei feminine.

Cercetarea sexului cromatic asociat analizei cromozomice a arătat că unele cazuri de sterilitate s-ar individualiza prin anomalii ale cromozomilor sexuali. Ca şi în cazurile anomaliilor autosomilor se pare că şi acestea se datoresc unei non-disjuncţii a cromozomilor. Dacă în cursul meiozei separarea celor doi cromozomi x se face cu defect, cei doi cromozomi trecînd la aceeaşi celulă fiică, va rezulta un ovocit cu 2 cromozomi x şi un ovocit fără cromozomi x. Dacă un ovocit cu 2 cromozomi x se combină cu un spermatozoid y, formula cromozomilor sexuali ai zigotului rezultat va fi xxy. Dacă se combină cu un spermatozoid x, va rezulta un zigot xxx. De asemenea dacă ovocitul fără cromozomi sexuali este fecundat de un spermatozoid x, zigotul va avea formula cromozomică xo. Fecundarea de spermatozoidul y va da un zigot yo.

De asemenea, non-disjuncţia în timpul spermatogenezei poate da naştere la spermatozoizi fără cromozomi sexuali. Fecundarea unui ovocit normal va da o formulă cromozomică xo sau xxy. S-a putut observa un număr mare de subiecţi prezentînd această formulă cromozomică sexuală anormală.

Sindromul Klinefelter (fig. 54)

Tabloul clinic al acestui sindrom întîlnit numai la sexul masculin se caracterizează prin : sterilitate, atrofie testiculară, ginecomastie, celulele comportă 47 cromozomi, cu cromozomii sexuali de tip xxy şi sexul cromatic găsit în 80% din cazuri. Frecvenţa lui este de 1/500 băieţi,

la întîrziații mintali ajunge la 1/100 băieți, non-disjuncția cromozomilor omologi xx este cauza cea mai frecventă.

Găsim uneori subiecți cu 48 cromozomi din care 44 autosomi și 4 sexuali xxxy. La cîțiva subiecți s-a putut găsi în țesuturile examinate un amestec de celule, unele prezentînd formulă cromozomică normală, altele cu anomalii. În unele cazuri s-au putut observa mai multe

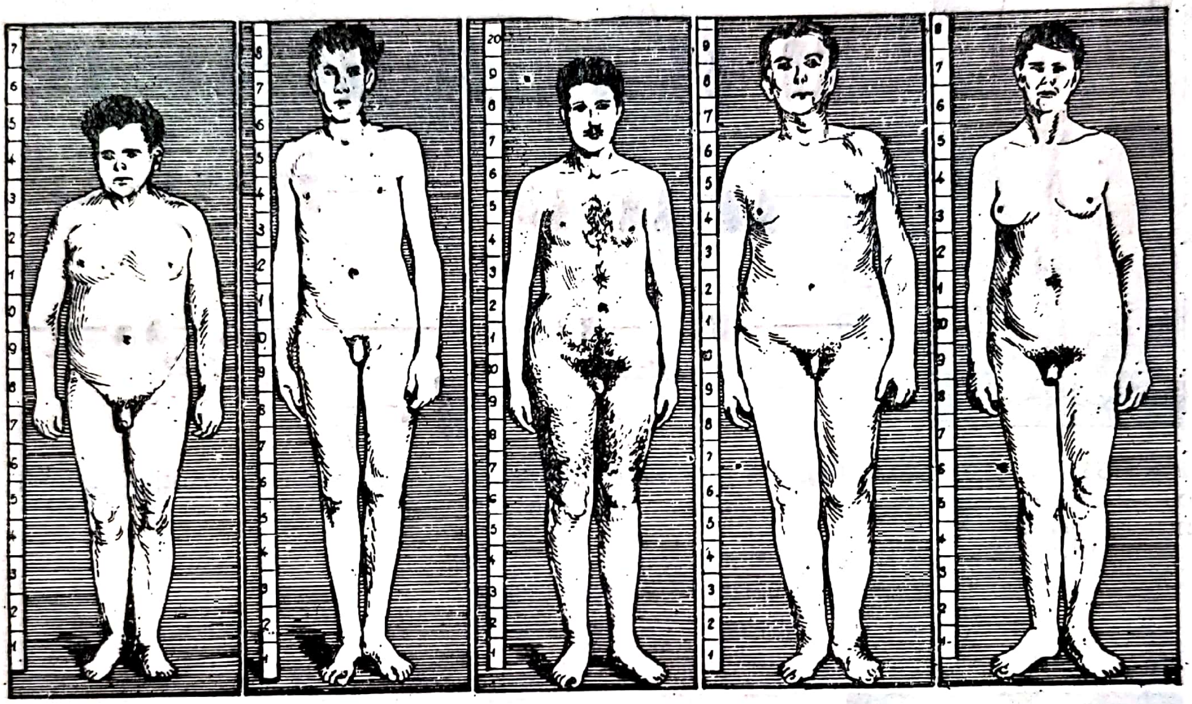


Fig. 54 — Sindrom Klinefelter (după Șt. M. Milcu).

varietăți de anomalii ale cromozomilor sexuali, acestui fenomen întîlnit i s-a dat numele de mozaic și care s-ar explica prin non-disjuncția cromozomilor sexuali în cursul diviziunii mitotice ale segmentării.

Sindromul Turner (fig. 55, 56)

Această stare se întîlnește la femeile de morfologie indiscutabil feminină. Se caracterizează prin absența ovarelor (disgenezie gonadică). Cu toată morfologia feminină aproape toate celulele lor sînt lipsite de cromatină sexuală.

Aceste celule posedă numai 45 cromozomi, cu formula cromozomică xo. Analiza genetică a arătat că acest sindrom este datorat nondisjuncției în gametul masculin în cursul meiozei. Unii indivizi atinși de acest sindrom prezintă un aspect de mozaic xo/xx, xo/xy sau xo/xyy. Bolnavii cu sindrom Turner prezintă malformații asociate, modificări ale cefalogramei (fig. 57, 58) și tulburări de dezvoltare ale mîinilor (fig. 59).

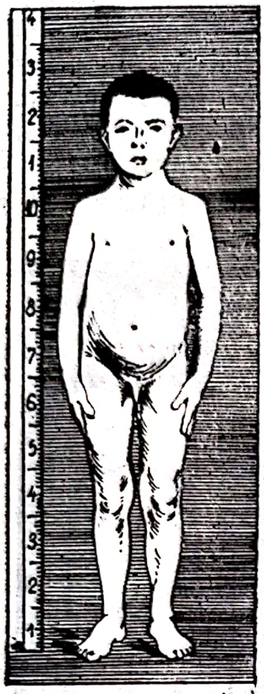


Fig. 55 — Copil cu sindrom Turner (după Șt. M. Milcu).

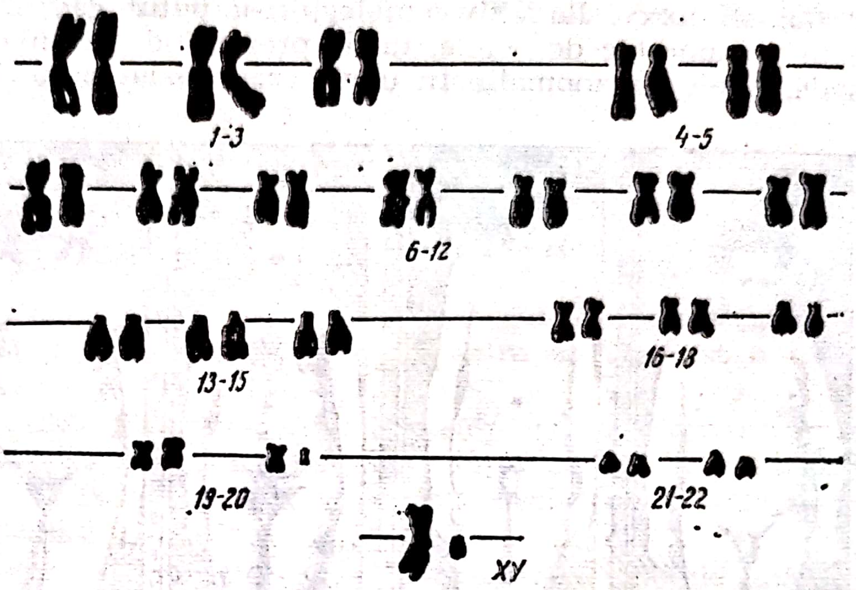


Fig. 56 — Sindrom Turner masculin (cariotip) (după Șt. M. Milcu).



Fig. 57 — Sindrom Turner (după P. Firu).

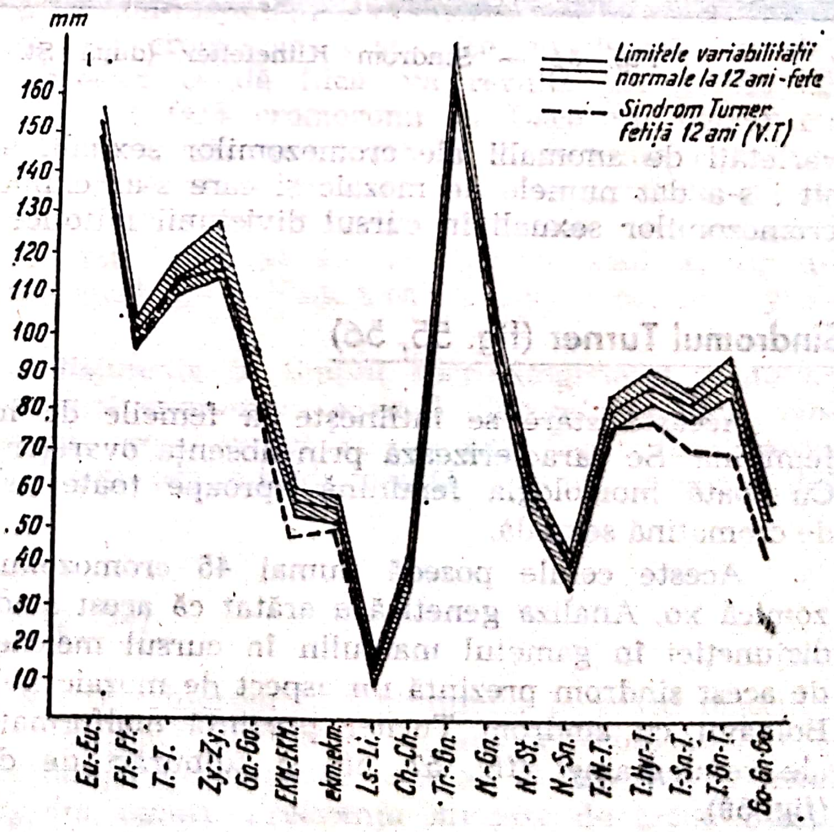


Fig. 58 — Cefalograma bolnavei cu sindrom Turner care indică micrognație bimaxilară mai accentuat mandibulară (după P. Firu).

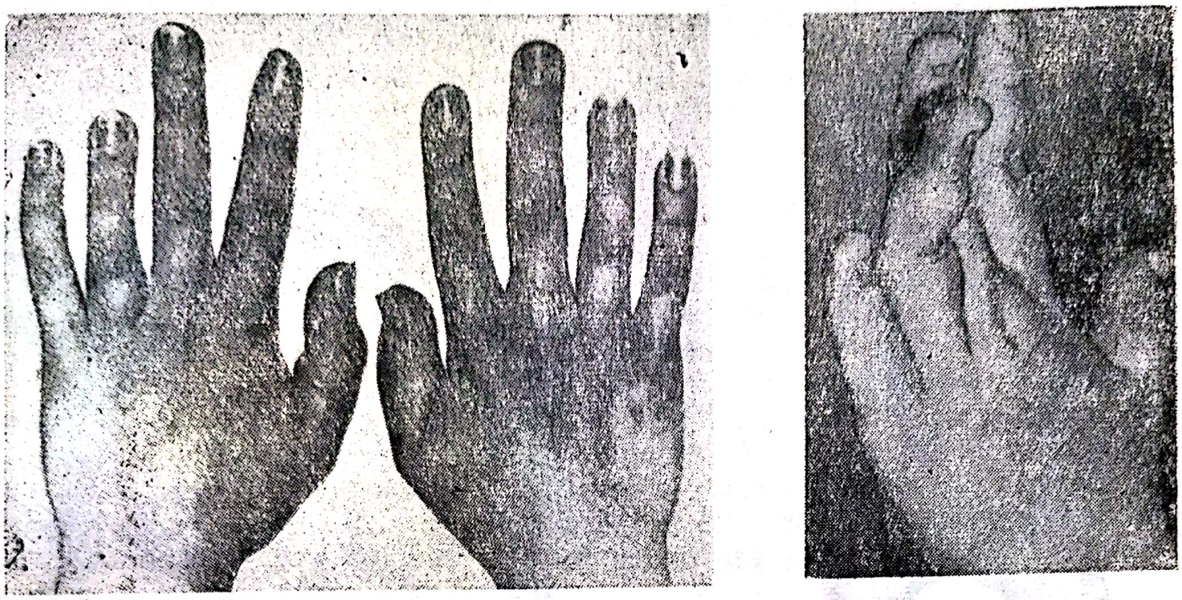


Fig. 59 — Sindrom Turner (modificări la nivelul mîinilor).

Sindromul triplu x

Bolnavii atinşi de acest sindrom prezintă un tablou clinic constînd din : infantilism, oligomenoree, întîrziere mintală, celulele lor prezentînd 2 corpusculi de cromatină sexuală. Acest sindrom rezultă din fecundarea unui ovocit xx cu un spermatozoid x (fig. 60, 61, 62).

Non-disjuncţiile cromozomilor sexuali apar la fete în proporţie de 1/600 iar la băieţi 1/400. Indivizii rezultaţi pot ridica serioase probleme sociale. De obicei, transmiterea acestor anomalii nu se realizează, indivizii purtători fiind sterili. Monosomiile şi trisomiile de la 1—12 nu sînt compatibile cu viaţa.

Am arătat mai sus că mutaţiile au rol primordial în explicarea rolului eredităţii în malformaţiile congenitale. Cauzele mutaţiilor genetice în patologia umană sînt limitate. Una din cauzele mai acceptate şi care cuprinde cazuri multe în statisticile obişnuite ale autorilor este vîrsta progenitorilor.

Cu cît vîrsta este mai înaintată cu atît frecvenţa non-disjuncţiilor este mai mare. Legătura între vîrsta tatălui şi apariţia primei mutaţii a fost arătată de L e n z în hemofilia A. P e n r o s e a arătat corelaţia dintre vîrsta tatălui şi acondroplazie, sindrom A p e r t, neurofibromatoze. De asemenea se cunoaşte legătura între vîrsta mamei şi boala L a n g d o n D o w n sesizată de majoritatea autorilor, lucru confirmat şi de V. S ă l ă g e a n şi B. F e l m e r e r în Clinica ginecologică II Cluj-Napoca.

Un alt rol important în această discuţie îl au radiaţiile care pot fi ionizante şi neionizante, electromagnetice şi corpusculare. Efectul lor radiologic constă în modificări chimice ale unor componenţi celulari. Sînt afectate, în special, macromoleculele proteice şi fermenţii, ele antrenînd tulburări metabolice şi ca urmare duc la tulburări în sin-

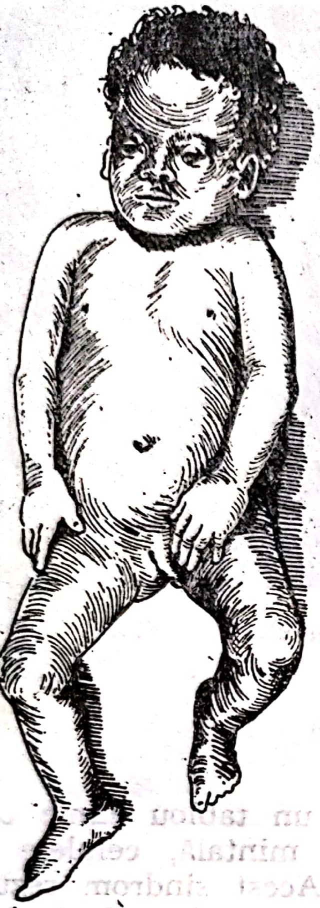


Fig. 60 — Sindromul triplu x (vedere generală).



Fig. 61 — Sindromul triplu x (aspectul feței).

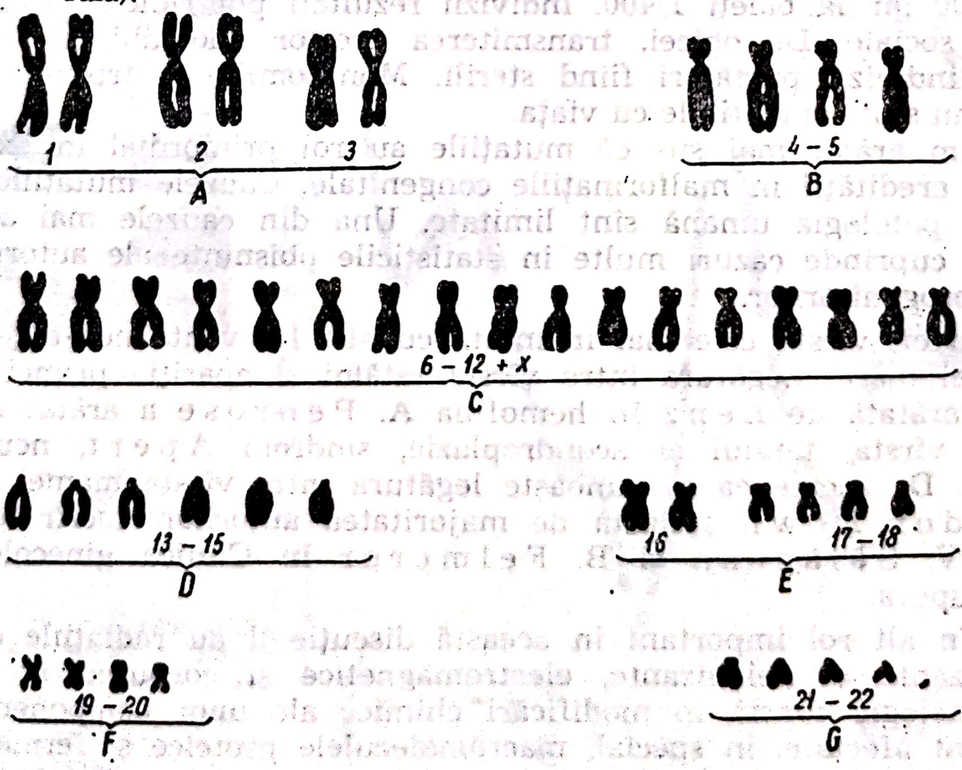


Fig. 62 — Sindromul triplu x (aspectul cariogramei).

teza ADN. Consecința va fi inhibiția diviziunii celulare și apariția aberațiilor cromozomiale.

După ce am analizat pe scurt rolul factorilor genetici și cromozomiali în producerea malformațiilor congenitale, vom analiza în continuare și rolul altor factori.

Un rol deosebit de important în producerea malformațiilor congenitale revine factorilor de mediu ambiant care acționează post-concepțional asupra organismului matern în primele 3 luni de sarcină. Este bine cunoscut că dezvoltarea produsului de concepție se produce sub influența a două categorii de factori: intrinseci (genetici) și extrinseci (oferiți de condițiile mediului ambiant).

Din studiul unui mare număr de publicații mai vechi și recente și din experiența proprie se poate afirma fără îndoială că rolul principal în producerea malformațiilor congenitale revine factorilor exogeni, care modifică condițiile de dezvoltare ale embrionului și în consecință apare o dereglare a embriogenezei, ceea ce în funcție de stadiul în care acționează noxa externă, se manifestă prin tulburări de conformație (prin malformații diferite).

Factorii mediului extern

Referitor la factorii exogeni trebuie subliniat de la început, că acești agenți își au acțiunea maximă în timpul organogenezei (în primele două luni de sarcină, la om) și că în perioada fetală efectele se apropie celor postnatale, ele nemaifiind teratogene. În mod deosebit de pregnant a reieșit rolul teratogenetic al unor agenți exogeni cu prilejul dramaticelor evenimente legate de administrarea Thalidomidei (Conterganului) în anumite țări. Trebuie subliniat că în practică, la nivelul cunoștințelor actuale, circa 50% din malformații nu pot fi, deocamdată, explicate prin cauze externe sau interne cunoscute.

În ceea ce privește factorii exo- și endogeni, este astăzi sigur că ele se pot condiționa reciproc. Există o serie de cazuri, în care anumite procese disontogenetice determinate genetic pot fi modificate prin acțiunea unor factori exogeni. Pe de altă parte, realizarea unor malformații genetic determinate poate fi declanșată de acțiunea unor agenți exogeni.

Un exemplu interesant privind interacțiunea factorilor endo- și exogeni în patologia prenatală îl constituie obținerea palatoschizisului la șoareci prin administrare de cortizon. Se constată că în condiții experimentale identice, o anumită linie de animale prezintă efectul în 100% din cazuri, iar o altă linie numai în 19% din cazurile tratate. Încrucișînd cele 2 linii, se constată că urmașii cuplului (100%) femelă — (19%) mascul arată efectul în 43%, pe cînd urmașii cuplului (19%) femele — (100%) mascul, doar în 4%. Aceste date demonstrează, printre altele, și importanța eredității materne în dezvoltarea fenocopiei.

Aspectele amintite demonstrează, cu claritate, că determinarea endo- sau exogenă a malformațiilor (în general a proceselor patologice prenatale) nu poate fi mecanic despărțită.

Un progres deosebit în studiul teratogenezei îl reprezintă legile lui Stockard (1921) : *1*. diverse malformaţii pot fi reproduse prin acelaşi agent ; *2*. aceleaşi malformaţii pot fi produse prin diverşi agenţi ; *3*. tipul malformaţiei obţinute depinde de momentul intervenţiei.

Aceste constatări se pot explica prin influenţarea de către agentul exogen a unor evenimente ontogenetice ce trec simultan prin perioada sensibilă, dar această simultaneitate nu este o explicaţie satisfăcătoare. Trebuie reamintit, în completarea explicaţiei de mai sus, că fiecare proces ontogenetic, la sfîrşitul căruia se află un „rezultat" normal, comportă o înlănţuire complicată de procese, care poate fi atacată de agenţi teratogeni la diferite niveluri şi verigi, rezultatul (malformaţiei) fiind acelaşi.

Legile lui Stockard, care la prima vedere se verifică în practica experimentală, neglijează, în mod vădit, latura calitativă a acţiunii teratogene. Or, experienţa arată că chiar în condiţii experimentale identice, agenţii exogeni pot avea efecte specifice. Se pot da ca exemple palatoschizisul obţinut prin cortizon, malformaţiile induse la embrionul de găină cu insulină, nicotină etc. Ancel a studiat în acest sens acţiunea a 90 de substanţe chimice diferite, aplicate în acelaşi moment şi în acelaşi fel la embrionul de găină şi a constatat diferenţe evidente în acţiunea lor teratogenă. Legile lui Stockard se aplică deci cu anumite rezerve.

Principalii factori de mediu extern teratogeni sînt :

Factorii mecanici. Aceşti factori de cele mai multe ori trec neobservaţi. Un traumatism care interesează mama, nu poate să lezeze şi embrionul, din primele luni, decît printr-o tulburare de nutriţie dată de o hemoragie a peretelui uterin şi care aproape întotdeauna se termină cu avort. Iniţial acţiunea unui factor mecanic poate produce o perturbare în nidaţia oului, fapt care antrenează după sine o irigare defectuoasă a acestuia.

Oul fiind slab nutrit, va fi lipsit de posibilităţile unei dezvoltări normale. Dacă traumatismul acţionează într-o perioadă mai înaintată a gestaţiei, el va putea produce o naştere prematură fără să lezeze dezvoltarea fătului. Dintre factorii mecanici, cei care afectează mai frecvent sarcina sînt cei endouterini. Infecţiile membranelor prin aderenţele şi bridele secundare sau în unele cazuri persistînd unele resturi ale epiteliului endodermic respectiv a marginii reticulate (benzi S i m o n a r t) de la nivelul acestor benzi se dezvoltă tulburări şi deformări ale amniosului. Benzile amniotice pot înconjura membrele fetale determinînd amputaţii.

Tot aici subliniem rolul pe care îl are patul oului în geneza malformaţiilor. Este cunoscut că în hipoplazia uterului rata malformaţiilor congenitale este mult crescută — 2,8% după majoritatea autorilor. În studiul efectuat de noi pe cele 286 de malformaţii am întîlnit hipoplazia uterină în 2,7%, cifră apropiată cu datele din literatură. De asemenea, am constatat că la femeile cu hemoragii în primele luni de sarcină, malformaţiile congenitale sînt mai frecvente, în cercetarea noastră au fost întîlnite în 6,2% din cazuri, lucru de fapt arătat în literatură că hemoragiile în primele luni de sarcină duc la creşterea ratei malformaţiilor de două ori.

În 1936 s-a demonstrat pe 349 sarcini extrauterine că 30% au fost malformaţi (K r o n e). Din aceste date reiese că nu poate fi nici o îndoială în corelaţia ce există între patul oului şi malformaţiile congenitale.

Factorii fizici. Experimental s-a dovedit că abaterile de la temperatura optimă de 35—39°C sînt prin excelenţă teratogene pentru unele animale.

Rolul cel mai important în cadrul factorilor fizici pentru producerea malformaţiilor congenitale îl îndeplinesc *radiaţiile.*

Radiaţiile

Omul este expus acţiunii permanente a radiaţiilor. Pînă la descoperirea lui R ö n t g e n şi B e c q u e r e l şi apoi a lanţului neîntrerupt de noi descoperiri, omul a fost expus unor serii întregi de acţiuni provenite din radiaţiile naturale : radiaţiile solare, elementele radioactive din scoarţa pămîntului, radiaţii cosmice.

După opinia unor cercetători din Anglia, doza de radiaţii pe care o primeşte populaţia provine din radiodiagnostic 22%, ecrane luminiscente 1% şi aparate de televiziune 1%. Deosebit de important este efectul radiaţiilor asupra structurii ereditare şi asupra celulelor somatice.

După introducerea razelor Röntgen în practica medicală s-au citat numeroase cazuri de arsuri şi cancere cutanate. S-au cercetat 3751 copii proveniţi de la radiologi şi 3858 copii de la medici neradiologi. S-a constatat că în prima serie frecvenţa malformaţiilor este mai mare, în jurul cifrei de 6,1%.

După P. P r a k k e r (1959) radiaţiile mutagene se clasifică în felul următor :

I. **Radiaţii neionizante** (dau reacţii fotochimice, radiaţii ultraviolete).

II. **Radiaţii ionizante** (dau reacţii radiochimice).

1) *Radiaţii electromagnetice :*

— radiaţii Röntgen ;

— radiaţii gama.

2) *Radiaţii corpusculare :*

— radiaţii beta (electroni) ;

— protoni (nucleu de H) ;

— neutroni lenţi şi rapizi ;

— radiaţii alfa (nucleu de heliu) ;

— diferite particule grele.

Organismele prezintă o radiosensibilitate diferită, mamiferele sînt în general mai sensibile decît păsările şi peştii. Această radiosensibilitate, după unii autori, depinde de numărul cromozomilor, organismele diploide fiind mai sensibile.

De asemenea, radiosensibilitatea diferitelor organe și sisteme în cadrul aceluiași organism este diferită, sînt mai sensibile gonadele, organele hematopoietice, țesutul osos și glandele cu secreție internă. Efectul radiologic ține și de natura iradierii (doza, timpul de expunere, felul radiației) și de alte condiții de mediu în care se află organismul (oxigen, umiditate, temperatură, substanțe chimice).

După radiațiile ionizante apare un număr mare de mutații cromozomiale. S-au descris anomalii cromozomiale chiar după o serie banală de investigații radiologice. A devenit o certitudine faptul că radiațiile constituie unul din cei mai puternici factori teratogeni, cunoscuți în patologia umană.

Iradierea unei femei însărcinate antrenează, în funcție de vîrsta sarcinii, avort sau nașterea unui copil cu malformații. Perioada de maximă sensibilitate este cuprinsă între a 2-a și a 6-a săptămînă din viața intrauterină. Înainte de această perioadă dozele mai mari de 100 R antrenează constant moartea embrionului.

Dacă iradierea s-a făcut între a 2-a și a 6-a săptămînă, apar malformații multiple și grave. În aproape jumătate din cazuri se nasc microcefali, anencefali și anomalii scheletice. Influența lor dezastruoasă s-a putut observa prin iradiațiile nucleare datorită exploziilor bombelor atomice de la Hiroșima și Nagasaki. Peste 25% din născuții ulterior au prezentat diferite malformații congenitale.

Iradiațiile au acțiune asupra celulelor, producînd modificări chimice ale unor componenți celulari. Cum procesele biochimice ale organismului se desfășoară în soluții apoase, în majoritatea proceselor declanșate de radiații intervine ca intermediar apa. Radicali de H, și OH ce iau naștere determină reacții de reducere și oxidare astfel că substanțele organice de mare importanță suferă modificări reversibile sau ireversibile. Sînt afectate mai ales macromoleculele proteice și fermenții. Radiațiile au acțiune cu predilecție asupra celulelor tinere pe cale de diviziune a căror creștere ordonată este perturbată în sensul că distruge ori stimulează proliferarea lor excesivă.

În ultimul timp aportul imens de util al radiologiei în obstetrică, utilizată uneori în mod abuziv, a pus în discuție această metodă din cauza nocivității radiațiilor asupra produsului de concepție și asupra gonadelor.

Stewart prezintă rezultatul unei anchete pe 1500 copii dintre care unii au fost iradiați în uter cu ocazia unei radiografii obstetricale și au sucombat în primii zece ani prin leucemii sau tumori maligne. Lewis susține că radiațiile cînd au fost primite în cursul vieții intrauterine pot fi făcute responsabile doar într-o proporție de 1/40 000 cazuri. Russel în 1954 susține că numai organele cu creștere intensă diferențiată și cu sensibilitate extrem de crescută a celulelor în diviziune activă se dezvoltă anormal sub acțiunea iradiațiilor penetrante.

Petrov, Maslakov și Kosacerski, pe un lot de 60 femei iradiate în cursul sarcinii în perioada 1950—1955, și care au dat naștere la 73 copii din care un copil s-a născut mort, 4 au sucombat pînă la un an, unii din ei s-au născut cu o serie de leziuni degenerative: microcefalie, hidrocefalie, oligofrenie, în general indicii de dezvoltare au fost inferiori unui născut normal.

M u r p h y găseşte că din 74 copii care au suferit în viaţa intrauterină influenţa razelor, 25 au avut malformaţii grave, mai ales microcefalie. În Ungaria incidenţa malformaţiilor la persoanele iradiate profesional era de 2,7%. Sînt relatate şi cazuri cînd mamele care au făcut röntgenterapie au dat naştere de asemenea la cazuri cu malformaţii congenitale. S-au semnalat malformaţii şi în urma tratamentului cu radium.

Leziunile fetale provocate prin utilizarea radiaţiilor ionizante la femeia gravidă sînt cunoscute de multă vreme şi e contraindicată categoric folosirea izotopilor radioactivi în cursul sarcinii. Riscul de iradiere a crescut foarte mult prin utilizarea din ce în ce mai largă a razelor x şi a diverşilor izotopi radioactivi în scop diagnostic sau terapeutic.

Se folosesc în prezent mulţi izotopi (I^{131}, I^{125}, Tc^{99}, Na^{24}, Cr^{81}, Hg^{203}, Au^{198}, P^{32}). Produşii iodaţi şi fosforaţi par a fi cei mai toxici.

Moartea fătului în uter s-a observat la începutul sarcinii după administrarea unei doze de 2000 r pentru cancer uterin. Procentul avorturilor la femeile gravide care au fost expuse iradierii în al II-lea război mondial este mai mare şi creşte cu cît femeile erau mai aproape de centrul exploziei.

Malformaţiile fetale sînt consemnate de multă vreme. Aceşti copii sînt numiţi „copii de raze" şi nou-născuţii mamelor iradiate pot prezenta o microcefalie, deficienţe mintale şi tulburări de creştere. Au fost descrise numeroase alte malformaţii ca hidrocefalie, buză de iepure, micromelie, spina bifidă, cataractă, malformaţii cardiace şi sexuale.

Anomaliile cromozomice au fost semnalate la copiii proveniţi din mame iradiate. Trebuie să mai notăm concentraţia mare de heterocromii ale irisului şi mozaic pigmentar al părului raportat de L e j e u n e.

Utilizarea sistematică a corpilor radioactivi devenită acum obişnuită pune în discuţie mai ales două preparate şi anume :

— Iodul radioactiv (I^{131} şi I^{132}). Utilizarea acestor izotopi în doză de trasori cu scop diagnostic după unii autori ar fi fără pericol. S-a constatat însă că la femei gravide care au primit pînă la 80 millicuries, descendenţii au prezentat guşe, hipotiroidism, uneori cu cretinism şi alte malformaţii severe. Iodul radioactiv este categoric contraindicat la femeia gravidă.

— Fosforul 32 a provocat alteraţiuni ale sistemului nervos central şi ale scheletului.

Dacă în ansamblu faptele observate ne permit să incriminăm formal sau probabil razele X şi radiocontaminarea, există şi unele fapte contradictorii :

— sindrom hematologic complex la un copil iradiat în uter ;

— trisomia 18 la patru subiecţi dintre care doi au suferit o iradiere în uter ;

— naşterea unui copil normal după radioterapie pentru cancer de sîn în primul trimestru ;

— naşterea unui copil normal dintr-o mamă care a fost tratată la începutul sarcinii cu iod radioactiv pentru hipertiroidie ;

— leucemie mieloidă la o fetiţă de 7 ani a cărei mamă a suferit 20 examinări radiologice.

Pentru a aprecia riscul fetal trebuie să avem în vedere :

— doza primită de către făt care este greu de apreciat. Se apreciază că dozele minime de 1 rad pot să determine tulburări de organogeneză. Riscul este sigur peste 25 r ;

— momentul iradierii în funcţie de vîrsta sarcinii ; apreciindu-se că riscul este practic nul după 20 săptămîni şi el este cu atît mai pronunţat cu cît sarcina este mai mică. În săptămîna a 6-a riscul este cel mai mare aşa cum s-a specificat şi mai înainte ;



Fig. 63 — Monstru născut de o femeie care a suferit iradiere cu raze X în timpul sarcinii.

— sursa de energie, de asemenea, are semnificaţie, căci bunăoară iodul radioactiv trece uşor bariera placentară şi este captat după săptămîna a 12-a de tiroida fetală. Alterarea corpului tiroid al fătului cauzează tulburări cu atît mai grave cu cît iradierea a fost mai precice ;

— factorul individual de asemenea trebuie avut în vedere pentru că s-au observat copii născuţi normali iradiaţi în uter sau supuşi administrării de iod radioactiv.

În Clinica ginecologică II Cluj-Napoca, din analiza efectuată pe cele 286 malformaţii, am întîlnit diverse forme de iradiere în 5,5% din cazuri (fig. 63).

Prevenirea accidentelor trebuie să se facă prin următoarele metode :

— practicarea examenului radiologic la începutul ciclului sau în timpul menstruaţiei ;

— abţinerea de la orice radiografie care nu este indispensabilă la o femeie gravidă ;

— renunţarea la orice terapie bazată pe folosirea iodului radioactiv.

Ultrasunetele ducînd la bride amniotice cu apariţia malformaţiilor congenitale, sînt de asemenea teratogene, de unde se impune evitarea acestora în timpul sarcinii. Şocul electric : observaţiile lui Y a m a m a t a, S c h a c h s e n (1960), sugerează că electrocutarea nu poate fi suportată în primele 3 luni de sarcină.

Hipoxia

Hipoxia este considerată drept un factor important în apariţia malformaţiilor congenitale. Experimental s-a dovedit că hipoxia poate determina numeroase malformaţii. Se apreciază că lipsa de oxigen antrenează tulburări serioase ale proceselor metabolice din diferite etape ale dezvoltării embrionare şi fetale. Se produc alterări în procesele de

inducție (B. Menkes și colab.). Inducția este un proces chimic, metabolic care constă în faptul că un țesut odată format determină diferențierea unui alt țesut. Astfel coarda dorsală este un inductor primar care determină diferențierea plăcii neurale. Începînd cu această inducție primară, se declanșează o serie de inducții secundare și terțiare, țesuturile induse devenind ele însele inductive conform legii echilibrelor de flux stabilită de Delbruk și a legii dezvoltării axiale a lui Wadington.

În aceste procese chimice complexe hipoxia poate interveni direct, ducînd la malformații. De asemenea, hipoxia poate determina tulburări în dinamica apariției zonelor necrotice cu importanță deosebită în edificarea embrionului, asupra cărora vom reveni.

Influența hipoxiei este condiționată și de stadiul dezvoltării embrionare. Astfel, în primele zile după fecundație, hipoxia poate conduce la moartea zigotului, în faza de diferențiere intensivă din perioada embrionară. Hipoxia provoacă apariția a numeroase malformații în funcție de structurile care se edifică. Este dealtfel perioada în care agenții teratogeni au o maximă activitate, iar în perioada de dezvoltare fetală caracterizată îndeosebi prin creșterea organelor și edificarea formelor, susceptibilitatea la acțiunea patogenă a hipoxiei este mai scăzută.

Cu toate acestea, rolul hipoxiei în producerea unor malformații este încă foarte controversat. Deși experimental lipsa de oxigen a determinat malformații, totuși la copiii născuți în zone cu altitudine ridicată, care prezintă o talie și o greutate mai mică în comparație cu cei născuți la șes, nu s-a observat o frecvență mai mare a malformațiilor. De asemenea, femeile suferinde de malformații cardiace cianogene, nu au născut un procent mai ridicat de copii malformați ci doar cu talie și greutate mai mică decît normal.

Desigur că hipoxia recunoaște numeroase mecanisme, astfel încît problema etiopatogeniei hipoxice teratogene este foarte complexă și încă nu pe deplin elucidată.

În condiții experimentale hipoxia la om are un efect teratogen (B. Menkes). S-a constatat că o femeie suferindă de tetrada Fellot, care a născut de două ori anencefal, după o operație reușită pe cord care a rezolvat malformația cardiacă a născut un copil sănătos.

Hipoxia de altitudine dă frecvent malformații. Astfel, în sînul populației din Mexico City se întîlnește frecvent la copii persistența orificiului Botal. Pe podișurile muntoase din Nepal s-a constatat un număr mai mare de buză de iepure, iar în munții Cordilieri la 4000 m altitudine, conquistadorii spanioli nu au avut urmași 50 de ani, în timp ce băștinașii se înmulțeau normal.

Se citează de asemenea cazul unei gravide care a stat 6 ore într-o cameră cu o presiune similară celei de la 3000 m altitudine pentru tratarea unei tuse convulsive a unui copil și a născut apoi un microcefal și cu maladia Little. Statisticile arată că frecvența malformațiilor congenitale variază și după sezon. Astfel Record susține că luxația congenitală a șoldului este de două ori mai frecventă la copiii născuți iarna față de cei născuți în alte anotimpuri.

Agenţii infecţioşi

Rolul teratogen al infecţiilor a fost evidenţiat în 1941 cînd oftalmologul Greeg din Australia a observat că femeile gravide care se îmbolnăvesc de rubeolă nasc copii cu malformaţii congenitale. Actualmente este bine stabilit că virusul rubeolei poate antrena malformaţii ale ochiului (cataractă, microftalmie), ale urechii interne (surditate congenitală datorită distrugerii organului lui Corti), ale inimii (persistenţa canalului arterial şi comunicarea interauriculară sau interventriculară) şi ocazional ale dinţilor. Virusul ar mai putea fi responsabil de unele malformaţii ale sistemului nervos. Tipul de malformaţie este determinat de luna de dezvoltare embrionară în care survine infecţia. De exemplu, cataracta rezultă în urma infecţiei survenite în a 6-a săptămînă a sarcinii, surditatea în urma unei infecţii din săptămîna a 9-a.

Malformaţiile cardiace au loc în urma unei infecţii ce survine între a 5-a şi a 10-a săptămînă de sarcină.

Este foarte dificil să se determine frecvenţa exactă a malformaţiilor la copiii din mame prezentînd *rubeolă* la începutul sarcinii, căci infecţia poate fi frustă şi să treacă neobservată, sau tot atît de bine poate îmbrăca un aspect clinic atipic, oligosimptomatic, îngreunînd diagnosticul.

Unele din malformaţii se remarcă abia la 2—4 ani. Uneori acţiunea altor viroze poate fi pusă pe seama rubeolei. Primele estimări au scos în relief un risc malformativ în jur de 75—90% atunci cînd maladia survenea în primele 4 luni de sarcină. Lucrările ulterioare au modificat aceste date dînd o frecvenţă de 10—12%. Dekaban, O'Rowke, Cornman pe 108 cazuri semnalizează incidenţa maximă a malformaţiilor la rubeolă survenite în primele 4 săptămîni de graviditate, apoi scad între a 5-a şi a 10-a săptămînă devenind nule din a 20-a săptămînă.

Browner (1955) a tras concluzia că prezenţa rubeolei în primul trimestru al gravidităţii dă malformaţii congenitale într-un procent de 12%, în trimestrul II de 3,8%, iar în trimestrul III zero.

O anchetă recentă efectuată la nou-născuţi examinaţi imediat după naştere evaluează la 47% riscul malformativ cînd maladia a survenit în timpul primelor 4 luni de sarcină, la 22% cînd a survenit între a 5-a şi a 7-a săptămînă, la 7% între a 9-a şi a 12-a săptămînă, şi la 6% de la 13 la 16 săptămîni.

Prematuritatea şi moartea fătului se pot observa cînd boala survine în primele 8 săptămîni.

Dacă luăm în considerare anomalii ca: întîrzierea mintală, anomaliile dentare ce survin aparent mai tîrziu ar fi verosimil ca procentajele de mai sus să fie inferioare realităţii. Este cunoscut că 65% din cazurile de surditate congenitală consecutive rubeolei sînt descoperite abia după patru ani.

Krugman şi Ward recomandă pentru prevenirea malformaţiilor congenitale administrarea de 20 ml gamaglobulină specifică mamei, cît se poate mai repede după contagiune. Acest lucru este recomandat şi de Gavrilă şi colaboratorii. Dacă tratamentul profilactic nu s-a

putut aplica sau nu s-a efectuat în cantitate suficientă, avortul terapeutic se recomandă în funcţie de fiecare caz, ţinîndu-se cont că în primele săptămîni riscul este mult mai mare.

În 1943 Iwan şi colaboratorii în Australia au demonstrat că şi alte maladii virale pot fi cauza malformaţiilor congenitale. Plattner redă incidenţa malformaţiilor prin *parotidită* în 16—22%, prin hepatită epidemică 16% şi rujeolă 1%. Virusul rujeolei poate traversa bariera placentară în toate stadiile de gestaţie. Packer a urmărit 18 copii născuţi din mame cu *rujeolă;* 2 au prezentat malformaţii congenitale, surditate şi întîrziere mintală.

Raportul comitetului special al Academiei Americane de Pediatrie din 1949, făcut pe 13 cazuri de rujeolă în primul trimestru găseşte 4 malformaţii congenitale. Este interesant faptul observat de Hoströmer că mame care au avut în copilărie rujeolă, în urma expunerii la această infecţie în primele 4 săptămîni de gestaţie au născut copii cu malformaţii congenitale.

Foarte frecvent se întîlneşte avortul sau născuţii morţi la gestantele cu parotidită după cum s-au semnalat şi malformaţii congenitale. Gronwall şi Selander (Suedia) pe 37 cazuri găseşte 5 malformaţi, iar Corint (S.U.A.) găseşte 2 cazuri de malformaţii din 8; malformaţiile au fost microftalmii, hidrocefalii. Virusul hepatitei epidemice duce mai des la avort sau naşteri premature. Gronwolle şi Selander semnalează din 10 cazuri de *hepatită epidemică* maternă în primul trimestru un avort şi o malformaţie (gură de lup). Burston descrie de asemenea multiple malformaţii congenitale la copilul născut din mamă cu hepatită epidemică în a 2-a lună a gestaţiei.

Din analiza malformaţiilor întîlnite de noi în clinică, am constatat prezenţa rujeolei în 1,7% din cazuri, iar hepatită epidemică şi rubeolă în 3,1% din cazurile de malformaţii studiate.

Deşi virusul *varicelei* trece uşor bariera placentară, varicela mamei are puţine consecinţe malformative. Dueher în 1955 a demonstrat rolul teratogen al zonei la 2 copii născuţi din mame cu zona Zoster in primul trimestru al gestaţiei. Malformaţiile congenitale datorate herpesului sînt rare şi incerte. Variola este severă pentru mama gravidă şi cu atît mai mult pentru făt, ducînd de cele mai multe ori la moartea produsului de concepţie. Vaccinarea antivariolică aplicată femeilor gravide poate duce la avort, născuţi morţi şi malformaţii.

Părerile asupra rolului teratogen al *virusului gripei* sînt contradictorii. Coffey şi Iessop (Irlanda), pe 663 femei însărcinate găsesc o frecvenţă de 2,4 ori mai mare de malformaţii la femeile cu gripă asiatică în primul trimestru faţă de lotul martor. Cel mai frecvent sînt afectate scheletul şi sistemul nervos (anencefalia).

În Clinica ginecologică II Cluj-Napoca se relevă creşterea malformaţiilor congenitale după valul de gripă din 1968. La fel Avazinii şi colaboratorii în 1958, Cregg în 1944, Hopkina în 1946, au semnalat embriopatii după gripă. Alţi autori găsesc doar o creştere a incidenţei prematurităţii şi mortalităţii intrauterine (Campbell, D'Antona).

Poliomielita în primele trei luni poate da malformaţii congenitale (două cazuri la 38) după autorii suedezi şi doi la 53 cazuri după D'An-

d e r s o n. Mai frecvent se întîlnesc avorturi, naşteri prematuri şi nou-născuţi morţi. Însă S i e g e l şi G r e e n b e r g (New York) pe 87 gravide nu găsesc nici o malformaţie. Utilizarea vaccinului la unele gravide pare să nu influenţeze produsul de concepţie.

F r e n d e n b e r g în 1952 şi apoi M a k o w e r şi colaboratorii în 1958 semnalizează apariţia cazurilor de malformaţii congenitale după infecţia cu *virus Coksackie*. A. L e a r y şi colaboratorii în 1949 observă o gravidă bolnavă de mononucleoză infecţioasă în primele 2 luni de sarcină care a născut prin cezariană un făt cu malformaţie cardiacă care a decedat.

S-a semnalat de asemenea că şi meningita limfocitară benignă este capabilă să dea malformaţii congenitale.

N. C o j a şi colaboratorii în 1962—64 demonstrează rolul jucat de *rickettsii şi pararickettsii* în producerea unor malformaţii. B l a t t n e r în 1961 obţin experimental malformaţii congenitale prin inocularea de virusuri.

Dintre afecţiunile parazitare toxoplasmoza maternă produce frecvent malformaţii congenitale: microcefalii cu calcifieri intracerebrale, hidrocefalie, tulburări oculare. La noi în ţară, N. C o j a şi colab. au semnalat pentru prima dată 3 cazuri de malformaţii congenitale toxoplasmozice.

Toxoplasmoza produsă de un microorganism parazit denumit *Toxoplasma*, este destul de răspîndită în ţara noastră printre animale sălbatice şi domestice. Toxoplasmoza poate fi congenitală şi dobîndită. Formele de toxoplasmoză congenitale sînt cele mai grave întrucît produc leziuni în special pe sistemul nervos şi organele văzului. Transmiterea ei se face la om în mod ocazional în primul rînd de la animalele domestice mai rar, rozătoare şi alimente infectate.

Mecanismul de producere a bolii este încă incomplet elucidat. Indiferent de poarta de intrare a parazitului în organism, el străbate destul de repede ţesuturile, ajungînd în interiorul celulei graţie mobilităţii sale. Avînd o afinitate mare pentru organele bogat vascularizate cum sînt: creierul, plămînii, splina, ficatul, ochii, musculatura inimii în ale căror celule se multiplică.

La baza producerii modificării fiziopatologice şi morfopatologice stau mai mulţi factori printre care: factorul toxic, alergic, tulburări de permeabilitate vasculară. Prin urmare, sub influenţa acţiunii parazitului şi toxinei lui, apar procese exsudative, necroze şi o reacţie inflamatorie granulomatoasă reticulo-mezenchimatoasă în sistemul nervos. Se pare că infecţia se face pe cale transplacentară. După S t e p h a n o v infecţia timpurie a embrionului cu toxoplasme duce fie la moartea embrionului, fie la avort, naşteri premature sau malformaţii.

Trecerea toxoplasmei din organismul matern în organismul fetal este atribuită, de o serie de autori, dezechilibrului imunologic dintre mama imunizată şi făt. Ea produce leziuni specifice cum ar fi tetrada: corioretinita, calcifieri cerebrale, hidrocefalie sau microcefalie şi tulburări psihomotorii.

Unii presupun că activitatea parazitului produce o hipoxie precoce a celulelor în dezvoltarea cu alterarea în mod special a fermenţilor

respiratori ce are ca rezultat tulburarea metabolismului acizilor ribonucleici şi dezoxiribonucleici cu rol important în procesele de creştere.

Pornind de la această ipoteză Duchner a putut induce experimental la animale anomalii asemănătoare celor întîlnite la om printr-o hipoxie artificială.

Rolul malformativ al toxoplasmozei a fost relevat în studiile Clinicii ginecologice II prin analiza a 133 cazuri de malformaţii întîlnite în Clinică între 1956 şi 1963. S-a scos în evidenţă că în jurul Clujului există zone infectate de acest parazit. S-a subliniat necesitatea seroreacţiilor în scop diagnostic la gravidele din aceste zone. N. Coja, R. Popa, V. Papilian, I. Negruţiu, Tonk găsesc toxoplasmoza în 17—19% în etiologia malformaţiilor.

Sifilisul produce doar cîteva alterări scheletice.

Subliniem că şi infecţia cu *virus citomegalic* este, după Gear, la fel de răspîndită ca cea cu virus poliomielitic, după cum dovedeşte cercetarea anticorpilor. Diagnosticul ei se bazează pe găsirea celulelor gigante în ţesuturi mai ales în glandele salivare (parotide şi submaxilare). Leziunile produse de acest virus se aseamănă cu cele produse de toxoplasmoză.

Nu trebuie să trecem cu vederea nici rolul *listeriozei,* infecţie perinatală sau diaplacentară, în seama căreia se pun unele leziuni cerebrale, întîrzieri în dezvoltare sau chiar psihopatii la vîrsta mică.

În concluzie, tipul şi gradul malformaţiilor embrionare cauzate de agenţii infecţioşi este în funcţie de :

— stadiul dezvoltării embrionare în momentul inoculării ;
— doza de virus ;
— tipul infecţiei virale.

Lezarea de către agentul virotic poate fi împiedicată prin folosirea adecvată a serului imun specific ori prin administrarea de gamaglobuline. Leziunile malformative sînt polimorfe, mai frecvent malformaţii cardiace, nervoase, anomalii ale feţei şi oculare.

Dickenbach incriminează acţiunile virale într-o medie de 9,6%. Dascălu Rodica şi Dejenaru arată în 83% din virozele gripale au produs diverse endocrinopatii, care la rîndul lor pot fi responsabile de malformaţii. Căprioara şi colaboratorii arată că epidemia de gripă din 1954 a dat multe naşteri premature asociate cu malformaţii, virusul gripal producînd adesea şi leziuni placentare.

În cercetările noastre găsim prezent factorul infecţios în 15,5%.

Factorii alimentari

Pentru ca alimentaţia deficitară să aibă efect teratogen, este necesar ca acţiunea să aibă loc în stadiul de diferenţiere şi organogeneza în care diverse părţi ale corpului nu sînt încă definitiv formate. Pentru a obţine efectul teratogen, trebuie ca deficienţa să atingă un anumit grad dar să nu depăşească o anumită intensitate. Mecanismul de acţiune al factorilor alimentari este diferit, unii intervin în formarea cromatinei şi au rol în proliferarea celulelor, iar alţii participă la respiraţie iar în anumite împrejurări tulbură respiraţia prin scăderea glucozei.

Scăderea proceselor oxidative este resimţită cu prioritate de structurile cele mai active şi în funcţie de intensitatea tulburărilor metabolice, rezultatul va consta în oprirea în dezvoltare sau absenţa unor muguri embrionari. Problema carenţelor vitaminice este pe larg dezbătută în literatură. Astfel avitaminoza A produce o scădere a fecundităţii animalelor de experienţă, iar malformaţiile organice apar la 75% din descendenţi, avînd caracterul atrofiilor de retină, cecitate, rinichi în potcoavă.

Este arătat de asemenea că avitaminoza D produce rahitismul congenital, iar avitaminoza B_1 şi B_2 antrenează în 35% din cazuri malformaţii ale scheletului feţei (gura de lup), ale membrelor inferioare şi sternului.

În experienţele pe mai multe specii de animale, Gonţea şi colaboratorii au constatat că deficienţa axeroftalmică, riboflavinică, pantotenică sau folică instituită înainte de împerechere antrenează malformaţii congenitale la 90—100 din feţi. Cele mai frecvente anomalii constau în: sindactilism, sinostoze, defecte viscerale, anoftalmie, exencefalie, ectopia viscerelor abdominale. La om s-a arătat că lipsa din alimentaţie a unor elemente esenţiale cu rol în metabolism măreşte incidenţa malformaţiilor congenitale.

Astfel s-a dovedit că incidenţa malformaţiilor congenitale creşte de 4—9 ori în cazurile în care gravidele prezintă greţuri şi vărsături în prima parte a sarcinii. Deosebit de semnificativă este prezenţa anomaliilor la descendenţii femeilor care în cursul sarcinii au suferit de carenţe vitaminice. Procesele de embriogeneză şi organogeneză pot fi tulburate nu numai prin insuficienţa vitaminei A ci şi prin administrarea ei în exces. S-a constatat că nu există agenţi teratogeni specifici. Faptul că s-au obţinut toate formele de malformaţii considerate ca ereditare, acţionînd ca factori de mediu extern, demonstrează că aceste tulburări nu se datoresc numai unor gene morbide care se transmit de la o generaţie la alta cu un caracter dominant sau recesiv.

Obţinerea acestor malformaţii arată că destinul zigotului nu depinde numai de patrimoniul său genetic. Într-un studiu pe 98 de femei cu vărsături grave în primele 3 luni de sarcină s-a constatat că 6,1% au născut copii cu diferite malformaţii, explicîndu-se acest lucru prin lipsa unor principii alimentare cu rol important în diversele metabolisme.

Rolul carenţelor alimentare în producerea malformaţiilor congenitale a fost dovedit şi după primul şi al doilea război mondial la femeile gravide din diverse lagăre de concentrare.

De asemenea cercetările lui Wilkin care stabilesc determinarea genetică a modului de alimentaţie, respectiv principiul genetotrofic vin să ateste corelaţia dintre factorul alimentar şi determinarea genetică a fiinţei umane.

Agenţii chimici

Rolul malformativ al substanţelor chimice a fost pus în evidenţă relativ mai tîrziu şi încă la ora actuală nu este posibilă stabilirea listei

definitive a substanţelor chimice, medicamentelor, toxicelor şi hormonilor susceptibile de a produce malformaţii.

În ultimii 10 ani se manifestă un interes general medical şi al marelui public pentru medicina perinatală. Obstetricienii şi pediatrii se străduiesc să cunoască cît mai bine originea şi dezvoltarea oului, embrionului şi fătului, să trateze şi să prevină diversele embriopatii şi fetopatii.

Unele dintre acestea au ca etiologie împrejurări materne defavorabile, căci efectele toxice pot influenţa şi leza oul, în diversele stadii de evoluţie, chiar dacă organismul mamei nu este atins.

Diverşi factori de intoxicaţie gravidică sînt tot mai bine cunoscuţi în ultimele decenii. Legislaţia asigură o protecţie eficace a femeii gravide faţă de bolile profesionale. Tentativele de avort prin agenţi toxici sînt treptat limitate. Rămîne însă pericolul unor droguri şi influenţa examinărilor radiologice.

Trebuie să mai accentuăm un fenomen din ce în ce mai frecvent în ultimii ani, al unei contaminări progresive a populaţiei tinere prin toxicomanii periculoase pentru produsul de concepţie.

Ipotezele fiziopatologice privind leziunile ovulare prin intoxicaţii materne se bazează în mare parte pe experienţe făcute pe animale. Prin aceste experienţe, foarte numeroase substanţe s-au dovedit a avea un efect teratogen, deşi agenţii recunoscuţi periculoşi pentru om sînt mai rari. Există afirmaţia că un drog care nu are efecte patologice asupra progeniturilor diferitelor specii de animale de laborator, nu este periculos pentru embrionul uman. În realitate lucrurile stau cu totul altfel.

Constituţia genetică a unui individ determină sensibilitatea lui la un agent toxic. Un agent oarecare poate să producă o malformaţie la o anumită specie şi să nu influenţeze alta. Chiar în sînul aceleiaşi specii există mari variaţii de la individ la individ.

Dacă embrionul de om este de obicei mai puţin vulnerabil decît cel al animalelor, nu trebuie să uităm că 10 000 de malformaţii s-au produs în Europa printr-o extrapolare la specia umană, a cercetărilor de teratogeneză experimentală care dovedesc inocuitatea Thalidomidei. Singurele date convingătoare pentru specia umană sînt constatările făcute pe om. Astfel un drog va fi socotit fără pericol pentru embrionul uman, numai după ce a fost administrat la cîteva mii de femei gravide.

Mecanismul lezării fetale. Modul în care diferitele droguri produc leziuni ovulare nu este lămurit pentru toate cazurile. Schematic se admite că unele droguri au o acţiune directă asupra ţesuturilor ovulare, putînd determina în stadiul precoce o distrugere a oului iar mai tîrziu leziuni viscerale în special ale sistemului nervos central care este cel mai vulnerabil. Acesta este mecanismul din intoxicaţiile accidentale, profesionale, toxicomanii şi unele droguri cu efect specific (antimitotice, anticoagulante). Alte substanţe au un timp determinat din dezvoltarea oului cînd pot să-i perturbeze morfogeneza, să producă malformaţiuni fetale importante, în timp ce pentru mamă nu sînt vătămătoare. Mecanismul acţiunii agenţilor teratogeni are încă multe incertitudini. Pentru unii este o acţiune directă a drogului nemo-

dificat, cum este cazul Thalidomidei și antibioticele. Nocivitatea asupra embrionului este cauzată de imaturitatea sistemelor lui enzimatice și de insuficiența excreției renale. Alte substanțe, cum sînt hipo- și hiperglicemiantele și antimetabolicele, modifică metabolismul matern și împiedică sinteza principiilor indispensabile embrionului și fătului. Alte substanțe ca, de exemplu, albastrul de trypan se fixează pe membrana placentară, inhibă unele sisteme enzimatice și perturbă astfel dezvoltarea embrionară fără a trece prin placentă.

Calendarul teratologic. Observațiile convingătoare au arătat că efectele unui agent teratogen sînt diferite în funcție de stadiul de dezvoltare a oului (fig. 64).

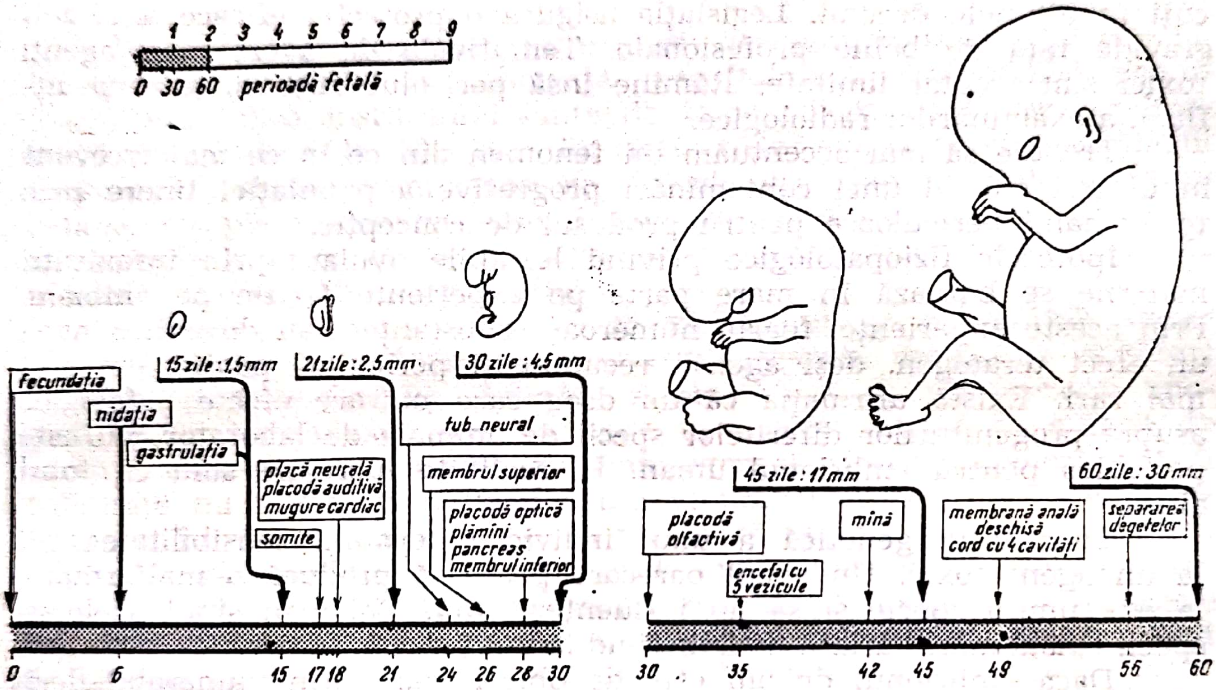


Fig. 64 — Stadiile de dezvoltare ale produsului de concepție (după Tuchman Duplesis).

a) Înainte de nidație, adică de la data fecundației aproximativ a 16-a zi a ciclului, celulele oului se multiplică foarte intens și orice agresiune acționează după legea „totul sau nimic". În acest stadiu se produce fie distrugerea oului, fie înlocuirea celulelor lezate prin dezvoltarea în continuare a sarcinii în condiții normale. În această perioadă nu poate fi produsă nici o malformație.

b) În stadiul de embriogeneză care durează din ziua a 16-a pînă la sfîrșitul lunii a doua sînt edificate țesuturile și organele esențiale ale embrionului. În stadiul acesta embrionul este foarte vulnerabil. Leziunile sînt cu atît mai grave cu cît se produc mai precoce, ele vor fi distrucții totale sau malformații. Există pentru fiecare viscer o perioadă de mare vulnerabilitate care corespunde formării lui.

c) În perioada fetală care durează de la sfîrșitul lunii a doua pînă la finele sarcinii se realizează o creștere importantă a volumului de cunoștințe și se maturizează sistemele enzimatice. Morfogeneza fiind terminată nu vor mai apărea malformații cu excepția anomaliilor gonadelor și ale sistemului nervos, a cărui dezvoltare nu este încă terminată.

Aceste diverse malformaţii nu depind niciodată nici de durata aplicării şi nici de doza administrată. Doza teratogenă este de obicei mică şi faptul că drogul este perfect tolerat de mamă nu garantează cu nimic acţiunea nocivă asupra fătului.

Intoxicaţiile profesionale abortive şi accidentele. În această categorie sînt grupate atît intoxicaţiile profesionale cît şi acelea prin alimente poluate. Cu cîteva decenii înainte s-a observat că unele ramuri industriale în care lucrau femei aduceau un risc de intoxicaţie maternă şi fetală. În prezent legislaţia şi medicina muncii asigură o protecţie eficace şi interzice expunerile periculoase pentru femeia gravidă. Din contră, poluarea atmosferei şi a alimentelor prin deşeuri industriale se pare că reprezintă un risc din ce în ce mai mare pentru embrionul uman.

Toxicele industriale care produc numai leziuni ovulare, ele ating atît organismul mamei cît şi pe cel al fătului. Felul accidentelor ovulare depinde de vîrsta sarcinii, de intensitatea şi durata expunerii şi natural de agentul toxic. Astfel, majoritatea intoxicaţiilor profesionale pot produce avorturi, naşteri premature, decolări de placentă, morţi fetale intrauterine, hipotrofie fetală intrauterină, nou-născuţi cu deficienţe psihomotorii. Dintre toxicele industriale trebuie să avem în vedere următoarele :

a) *benzolul*, care este foarte răspîndit în industria modernă, reprezintă un factor important de intoxicaţie profesională feminină. În timpul sarcinii, benzolismul produce mamei o anemie cu leucopenie, tulburări de coagulare, avorturi şi naşteri premature sau hemoragii în delivrenţă ;

b) *sulfura de carbon* determină adesea o întrerupere precoce a sarcinii ;

c) *plumbul* este cunoscut ca nociv pentru vilozităţile placentare. Intoxicaţia saturnină se complică cu avorturi şi atingeri cerebrale ale nou-născutului. Plumbul poate fi dozat în viscerele fătului.

În ultimii ani au fost semnalate cazuri de intoxicaţie saturnină după folosirea veselei spoite cu plumb şi ingerarea de alcool falsificat sau alimente contaminate. Au fost studiaţi copii proveniţi de la mame care în timpul graviditătii au consumat whisky de fabricaţie clandestină contaminat cu plumb. Unii copii prezentau în urină concentraţie mare de plumb, aveau greutate mică la naştere şi simptomele unei atingeri cerebrale ;

d) *mercurul* provoacă avorturi şi morţi perinatale prin atingerea directă a oului sau ca urmare a unei nefropatii materne. În zilele noastre riscul cauzat de poluarea industrială este mai mare decît acela provocat prin intoxicaţii profesionale. Începînd din 1950 au fost semnalate în Japonia epidemii de afecţiuni neurologice caracterizate prin cecitate, surditate, tulburări care puteau să evolueze pînă la moarte. Analizate, aceste tulburări s-a dovedit că au drept cauză ingerarea de băuturi, contaminate de compuşi mercuriali organici proveniţi din rîurile poluate prin deşeuri industriale. Astfel a fost conturată în Japonia boala de Minamata, după numele unui rîu japonez foarte poluat. Începînd din 1958 au fost semnalate anomalii grave la tineri, copii, ca întîrzieri în mers, tulburări cerebrale şi întîrziere mintală. Rolul into-

xicației mercuriale materne este sigur pentru că țesuturile nou-născutului conțineau concentrații mari de mercur. În 1969 a fost semnalat în statul New-Mexico un caz familial de boală Minamata, după intoxicație cu carne de porc hrănit cu cereale tratate cu organo-mercuriale. O femeie intoxicată era gravidă și copilul ei prezenta la naștere o atingere neurologică.

e) *Hidrocarburile clorate* care sînt utilizate în agricultură ca pesticide sînt prezente în toate alimentele. Selb și colaboratorii au căutat acest produs într-o serie de 53 de placente și l-au găsit în toate cazurile. Efectele acestor hidrocarburi clorate asupra metabolismului fetal nu este încă bine precizat.

Intoxicațiile abortive. Procedeele abortive prin ingerarea sau injectarea de otrăvuri puternic ocitocice nu se mai folosesc în zilele noastre, ele cedînd locul metodelor mai eficace și mai puțin periculoase. Diversele substanțe renumite ca abortive: plumbul, mercurul, chinina, secara cornută, ruta salina, fosforul, nu pot să producă moartea oului decît cu prețul unei intoxicații masive, adeseori mortală, a mamei. Atunci cînd sarcina rămîne în evoluție, după o intoxicație severă, există riscul unor atingeri fetale ca: hipotrofie, leziuni viscerale și sechele neurologice.

Intoxicațiile cu oxid de carbon. Aceste intoxicații făcute fie în scop de suicid, fie accidentale, sînt frecvente în zilele noastre și nu cruță nici femeia gravidă. Atunci cînd mama supraviețuiește accidentului rămîn leziuni ovulare care pot produce avorturi, morți fetale, interesare neurologică cu tulburări de tonus, convulsii și întîrziere în dezvoltarea intelectuală. Mecanismul intoxicației fetale este cunoscut de la Nicloux. Oxidul de carbon atinge în sîngele fătului o concentrație cu atît mai mare, cu cît intoxicația mamei este mai mare și mai prelungită. Se știe că numai CO dizolvat în plasma maternă trece prin placentă către plasma fătului și se fixează pe hematiile fetale.

Atunci cînd este vorba de o intoxicație maternă cronică, trecerea transplacentară se produce în așa fel că hematiile fetale conțin aceeași concentrație de CO ca și cele ale mamei. La făt leziunile cerebrale se datorează anoxiei cronice. Creerul fătului este mult mai sensibil la anoxie; de aceea se constată frecvent o encefalopatie fetală chiar și atunci cînd mama se vindecă fără sechele neurologice. Riscul teratogen al oxidului de carbon la începutul sarcinii este incert, dovedit totuși prin rare observații de anomalii fetale.

Medicamentele

Trebuie să avem în vedere accidentele dramatice după Thalidomidă care s-au terminat cu cîteva zeci de mii de victime și care ne-au semnalat riscul imprevizibil al unui medicament nou.

Chiar atunci cînd experiența pe animale a demonstrat efectul teratogen al unor numeroase droguri în condiții deosebite de doză, durată și data aplicării, de susceptibilitatea speciei, a sursei respective, să ne gîndim că condițiile terapeutice sînt diferite și că embrionul uman ar putea să nu fie expus. Acest mod de a vedea acțiunea medicamen-

telor asupra embrionului uman nu este fondat. Administrarea unor medicamente este indicată chiar în perioada de sarcină dar nu este deloc înțelept să prescriem în cursul perioadei de embriogeneză droguri care nu s-au dovedit încă a fi lipsite de nocivitate prin efectele lor secundare.

Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos

Thalidomida, descoperită în 1954 în Republica Federală Germania, ca principiu activ al unui somnifer comercializat sub numele de Contergan, este utilizată din 1957 pînă în 1961. La femeia gravidă el a fost prescris pentru proprietățile antiemetizante care sînt frecvente în perioada de embriogeneză. Începînd din 1958 în R.F.G. și din 1960 în Anglia obstetricienii au semnalat numeroase cazuri de malformații ale membrelor pînă atunci excepțional de rare. În 1961 a izbucnit în R.F.G. o adevărată epidemie de focomelie. Începînd cu Lenz aceste malformații au fost legate de ingerarea Thalidomidei care a fost retrasă în 1961. În Franța produsul era pe punctul de a fi comercializat atunci cînd nocivitatea lui a fost recunoscută. Se evaluează la 10 000 numărul victimelor Thalidomidei. Malformațiile interesează în special membrele dînd : amelie, micromelie, focomelie (membrele se aseamănă cu o labă de focă). Au fost semnalate mai rar și alte malformații ca : angioame ale feței, malformații ale conductului auditiv, cardiovasculare, urinare, digestive și microftalmie. Numeroși copii se nasc prematur sau debili și 50% decedează în primul an de viață.

Medicamentul a fost în general bine tolerat de mamă cu excepția unor accidente de polinevrită senzitivo-motorie.

Perioada teratogenă se întinde între ziua 28—42 și doza activă a fost foarte mică, de numai cîteva comprimate. Încercările inițiale experimentale au fost făcute pe femele de șoarece, gravide, care sînt insensibile la Thalidomidă. Ulterior, cercetări pe iepuri au atestat efectul teratogen, datorat asociației acidului glutamic cu acidul ftalic care luate izolat sînt fără pericol.

Deși se folosesc încă numeroase substanțe neurotrope în terapia unei sarcini recunoscute sau nerecunoscute însă, nu există date certe asupra tuturor cu privire la riscul ovular. Dintre medicamentele cu acțiune asupra sistemului nervos cu rol posibil teratogen trebuie să avem în vedere următoarele : Doridenul, Megimidul, Aturbanul, care au o compoziție chimică foarte apropiată de cea a Thalidomidei. Pînă acum nu pot să le fie imputate malformații, dar prescrierea lor la femeia gravidă trebuie să fie evitată.

Barbituricele sînt foarte utilizate în cursul sarcinii și ele nu par să influențeze fătul. Prescripția lor în cură cronică la femeile epileptice și gravide sau ingerarea lor masivă în tentative de suicid nu au produs malformații fetale.

În 1968 Serment și Ruf consemnează 4 cazuri de malformații la copiii ale căror mame au suferit o anestezie generală în cursul primelor 4 luni de sarcină.

S-au semnalat însă accidente hemoragice cu hipovitaminoză K la nou-născuţii mamelor epileptice tratate cu barbiturice. Tabloul clinic este acela al unei boli hemoragice a nou-născutului. Aceste accidente sînt totuşi rare, faţă de numărul mare de femei epileptice tratate în timpul sarcinii. Totuşi depistarea, tratamentul şi prevenirea trebuie să se facă sistematic.

Alte droguri antiepileptice curent folosite sînt : difenilhidantoina (dihidran) şi primidona (misolina).

Difenilhidantoina are un efect letal şi teratogen la şoarece. În clinica umană studii retrospective arată de 2—3 ori mai multe malformaţii la copiii epilepticelor tratate pe tot parcursul sarcinii decît la copiii mamelor netratate. Este vorba în general de anomalii ale feţei şi ale aparatului cardiovascular.

Suspiciunea efectului teratogen al *drogurilor antiepileptice* se orientează în prezent spre difenilhidantoină. Se cunoaşte că acest drog diminuă concentraţia sanguină de acid folic şi după Tuchman — Duplesiss şi Mercier — Parot drogul poate produce la embrion un deficit de acid folic capabil să-i perturbe morfogeneza. Acest rol teratogen al difenilhidantoinei este încă incert. Dar este prudent să nu-l utilizăm în graviditate.

Clorpromazina poate să producă avorturi la animalele de experienţă. La femeie nu are proprietăţi abortive. Este folosită mult în combaterea vărsăturilor gravidice şi nu există date că ar provoca malformaţii.

Promethazina pare lipsită de orice efect ovular toxic.

Imipramina este teratogenă la iepure dar au fost publicate şi cîteva malformaţii ale nou-născuţilor, proveniţi din mame tratate cu acest drog. Frecvenţa lor nu este mai mare decît la cele netratate.

Rezerpina nu produce nici o malformaţie la om. Ea se acumulează însă la făt şi se observă la nou-născuţi tulburări secretorii şi cardiovasculare.

Ganglioplegicele trec cu greu la făt, dar administrate la sfîrşitul graviditäţii s-au observat la nou-născuţi stare de intoxicaţie cu hipersecreţie bronşică, ileus paralitic şi distensie vezicală.

Litiul care este folosit în tratamentul psihozelor a fost suspectat ca avînd un efect teratogen în cazul intoxicaţiei materne.

Antiemeticele de tipul mecrilizinei (emetiral) asociată sau nu cu pyridoxina este teratogenă la animale. Cu toate că s-au observat diverse cazuri de malformaţii viscerale sau ale membrelor, efectul ei teratogen nu este clar dovedit. Cu toate acestea nu este prudent să prescriem emetiral la femeia gravidă şi nici cyclizină care s-a dovedit teratogenă în experienţele pe animale.

Analgezicele. Acidul acetilsalicilic, amidopirina şi salicilaţii se administrează frecvent la multe femei gravide. Aceşti produşi însă în doze mari au un efect teratogen la unele specii de animale, fapt ce justifică o prudenţă sporită în utilizarea lor în diferitele afecţiuni ale femeii gravide.

Morfina şi derivaţii săi nu au un efect embriotoxic dar administrate în cursul travaliului determină adesea o depresiune a centrilor respiratori ai nou-născutului.

Substanţele antitumorale. Modul de acţiune a drogurilor antineoplazice, absenţa lor de specificitate celulară desemnează embrionul ca o ţintă privilegiată. Acest ultim efect posedă toate calităţile unei activităţi mitotice şi metabolice prin aceste chimioterapice. Cu toate că afecţiunile maligne nu sînt frecvente pînă la 40 de ani, chimioterapia anticanceroasă poate să fie folosită la femeile tinere cu leucemii şi limforeticulopatii maligne şi mai rar în cursul cancerului de sîn metastatic şi al cancerelor digestive avansate. Clasic se practică o monochimioterapie, dar în ultimul timp se foloseşte o polichimioterapie, asociind 2—3 droguri, active în stadii diferite ale diviziunii celulare şi în felul acesta eficacitatea lor creşte. Desigur că riscul unor leziuni materne şi fetale este cu atît mai mare, cu cît asociem mai multe droguri care izolat nu sînt primejdioase.

Mai trebuie să semnalăm efectele ovariotoxice ale chimioterapiei anticanceroase precum şi leziunile obişnuite ale spermatogenezei. Există consemnate cîteva observaţii de sindroame de menopauză precoce după chimioterapie cu busulfan şi melphalan. Efectele toxice asupra embrionului şi a fătului au fost bine studiate la animale. În funcţie de perioada gravidităţii, de tipul de agent chimic şi de doză, efectul ovular poate să fie letal, teratogen sau toxic. La specia umană numărul observaţiilor este încă destul de mic pentru a ne furniza date precise. Dintre categoriile de medicamente antineoplazice trebuie să avem în vedere următoarele :

1. *Antimetabolicele :* se opun sintezei acizilor nucleici şi sînt reprezentate de : Amethopterina (Methotrexat), folosită în cursul leucemiilor acute şi al epitelioamelor pavimentoase ; 5-fluorouracil activ, în epitelioamele pavimentoase ; 5-fluoro-uracil activ, în epitelioamele cilindrice digestive şi mamare ; 6-mercaptopurina activă, în leucemiile acute.

Substanţele antimetabolice sînt toxice la animale la începutul sarcinii, împiedică nidaţia, produc avorturi şi malformaţii. La om în primele 6 săptămîni ale sarcinii produc avorturi şi malformaţii adesea letale. Ele au fost utilizate în scop abortiv. După primul trimestru de sarcină, riscurile fetale nu par semnificative.

2. *Agenţii alkylanţi* sînt substanţe care produc denaturarea acidului dezoxiribonucleic şi sînt reprezentaţi de :

— muştaruri azotate, chlormetina, ciclophosphamida, chlorambucilul, toate utilizate în limforeticulopatii maligne ;

— etilene-iminate, active în limforeticulopaţii ca trietilenmelanina (T.E.M.) şi pentru cancerele de sîn (thio-T.E.P.A.) ;

— esterii sulfonici ca busulfanul activ în leucemia mieloidă. Experimental efectul ovular al agenţilor alkylanţi este puţin mai tardiv. Ei sînt teratogeni şi abortivi. La specia umană busulfanul pare mai puţin periculos şi după administrarea lui nu s-au observat leziuni grave ci doar cîteva cazuri de hipotrofie fetală şi hipoplazia gonadelor şi a tiroidei.

3. *Antimitoticele* acţionează asupra acizilor nucleici deja formaţi perturbînd sinteza proteinelor. Nu există date experimentale şi clinice certe asupra toxicităţii ovulare dar avînd în vedere mecanismul lor de

acţiune se pot încă face aprecieri asupra efectelor fiecărui drog. Cu toată toleranţa bună fetală ne vom abţine de la administrarea acestor droguri la femeia gravidă. La o femeie tînără care este supusă unei chimioterapii vom recomanda o contracepţie eficace. Dacă intervine o sarcină este justificat avortul terapeutic.

Incepînd din trimestrul II sîntem în situaţia de a nu putea prevedea riscul fetal. Vom renunţa pe cît e posibil la chimioterapie folosind alte mijloace terapeutice sau dozele cele mai mici.

Mai trebuie semnalată intoxicaţia maternă şi fetală prin răşina de podofilină. Această substanţă are proprietăţi antimitotice şi poate fi utilizată în terapia anticanceroasă, dar mai ales în tratamentul local al vegetaţiilor genitale. La şoarece este teratogenă. În 1972, Chamberlain prezintă o intoxicaţie maternă cu tulburări neurologice durabile şi moartea fetală după tratamentul local al vegetaţiilor vulvare. Folosirea podofilinei pare contraindicată la femeia gravidă.

Medicamente antiinfecţioase. Este dovedit că majoritatea agenţilor antiinfecţioşi traversează uşor placenta şi se găsesc la făt şi în lichidul amniotic în concentraţii nocive cu cele ale mamei.

Sulfamidele : difuzează rapid la făt, dar eliminarea lor este lentă. La şoarece sulfamidele cu efect prelungit sînt teratogene. La femeie, administrate la sfîrşitul sarcinii, pot să perturbe glicuronoconjugarea şi să crească riscul de icter nuclear la prematur. Ele nu trebuie utilizate la femeia gravidă.

Penicilina : utilizarea largă a acestui antibiotic a dovedit că este inofensiv pentru făt.

Streptomicina : are un efect neurotoxic care a fost dovedit la şoarece şi cobai. La om s-au observat unele cazuri de surditate sau anomalii ale audiogramei copiilor proveniţi de la mame tratate. Nu există date cu privire la descendenţii femeilor tuberculoase tratate în cursul gestaţiei. Nu se poate admite cu certitudine toxicitatea streptomicinei, dar folosirea ei trebuie moderată la femeia gravidă.

Izoniazida (H.I.N.) a determinat în experienţe pe animale tulburări de dezvoltare. La om pare lipsită de toxicitate fetală, de asemenea *paraaminosalicilatul de sodiu (P.A.S.).*

Tetraciclina : administrarea la femela de şoarece gravidă se fixează pe oasele şi dinţii embrionului. Prin efect competitiv cu calciul poate să determine a oarecare întîrziere a creşterii. Unele malformaţii au fost obţinute şi la cîine. La specia umană au fost publicate accidente benigne, ca urmare a tratamentului cu tetraciclină după patru luni de gestaţie. Acestea constau în : întîrziere în creştere, coloraţia galbenă brună a dinţilor prin depozit de tetraciclină la nivelul mugurilor dentari. Au fost imputate şi alte anomalii acestui antibiotic care însă nu sînt dovedite. Cu toată benignitatea acestor accidente este mai bine să evităm folosirea tetraciclinei la gravide.

Cloramfenicolul poate să inhibe la noul născut unele sisteme enzimatice ale metabolismului proteic. S-au semnalat cazuri de depresiune a măduvei osoase fetale sau apariţia ulterioară a unei leucoze. Aceste accidente însă nu au fost confirmate.

Antiparazitarele. *Chinina.* La animalele rozătoare după o posologie masivă în cursul gestaţiei s-au observat anomalii ale urechii mijlocii la nou-născut. În terapeutică chinina este încă cunoscută ca un medicament abortiv, responsabil de anomalii ovulare şi surditate congenitală ; astfel de accidente par posibile numai în cazul intoxicaţiei materne grave în scop abortiv. În doze obişnuite chinina, care este folosită mult, nu s-a dovedit nocivă pentru făt.

Primaquina şi *pontuquina* nu au nici un efect periculos pentru făt.

Chloroquina posedă experimental un efect neurotoxic şi teratogen. În clinica umană toxicitatea sa nu a fost dovedită, ea rămîne totuşi plauzibilă mai ales pe sistemul nervos fetal şi nu trebuie prescrisă în cursul sarcinii.

Emetina nu posedă o acţiune teratogenă, dar poate să declanşeze contracţii uterine.

Phyrimethamina are o acţiune inhibitoare a acidului folic. Poate să fie abortivă şi teratogenă. Folosirea ei este interzisă în cursul sarcinii.

Niclosamida utilizată împotriva teniei, botriocefalului, ankylostomiazei şi ascaridozei nu este periculoasă în cursul sarcinii. *Semen-contra, santonina* nu sînt teratogene, dar toleranţa lor digestivă este dificilă.

Tenifugele pe bază de cositor metalic, administrate la începutul sarcinii au produs malformaţii ale membrelor nou-născutului.

Metronidazolul, cu toate că este un inhibitor al sintezei acidului inozinic, nu pare periculos în cursul sarcinii.

Anticoagulantele. *Antivitaminele K.* Aceste substanţe trec uşor de la mamă la făt şi produc acestuia o hipocoagulabilitate intensă şi durabilă. Fătul nu posedă rezervă mare de vitamină K şi elimină încet anticoagulantul printr-o glicuroconjugare care este încă precară. Astfel nu putem să ne sprijinim pe gradul hipocoagulabilităţii materne pentru a aprecia riscul fetal. Riscul fetal depinde în primul rînd de permeabilitatea placentară şi de puterea de conjugare hepatică, variabilă după individ.

Accidentele apar în cursul ultimelor luni ale sarcinii sub forma decolării de placentă, hemoragii fetale mortale, sau grevate de sechele neurologice în cazul localizării cerebromeningeale.

La începutul sarcinii antivitaminele K sînt prescrise atunci cînd eventual sarcina nu este cunoscută. În faza aceasta ele par puţin periculoase cu toate că s-au semnalat cîteva cazuri de avorturi precoce prin decolare ovulară.

Heparina, avînd o greutate moleculară mare, nu poate să treacă prin placentă şi este anticoagulantul ideal pentru femeia gravidă.

Pe lîngă indicaţiile clasice ale anticoagulantelor în cursul sarcinii (flebite, cardiopatii trombozante şi emboligene), heparina poate fi folosită la subiectele cu proteze valvulare cardiace. Femeile cu astfel de proteze, supravegheate corect, pot să ducă la termen una sau mai multe sarcini.

De îndată ce diagnosticul de sarcină a fost fixat, este necesar să înlocuim antivitaminele K prin heparinat de calciu care este bine tolerat şi permite un control al coagulabilităţii pînă la naştere.

Hormonii

Este cunoscut efectul uneori nociv al hormonilor la femeia gravidă, efect care este în parte explicat prin embriogeneza diferită la cele două sexe și prin factorii care concurează la desfășurarea ei normală.

Formarea gonadelor începe din a treia săptămînă a vieții intrauterine. În primul stadiu se constată migrarea gonocitelor primordiale și apariția unor cordoane la nivelul crestei genitale. Aceste cordoane rămîn indiferente pînă la 6 săptămîni. Gonada feminină rezultă din mai multe pusee germinative, fragmentate de creșterea mezenchimului și se organizează în foliculi de Graaf.

La embrionul mascul diferențierea testiculară se caracterizează prin dezvoltarea unei membrane care izolează viitoarele cordoane seminifere ce se deschid în cornul Wolf. Celulele de origine celomică vor constitui viitoarele celule Sertoli, iar mezenchimul se diferențiază în celule Leydig. Această orientare a gonadelor este determinată de sexul cromozomic, evoluția ulterioară a canalelor W o l f și M ü l l e r depind de diferențierea gonadelor.

Cercetările clasice ale lui J o s t de inducere a unei diferențieri femele a unui făt masculin prin castrare în viața intrauterină la iepure, permit să atribuim testiculului fetal o secreție proprie sau substanțe excitante apropiate de secreția testiculară, substanțe care ar avea un rol major în determinismul acestei diferențieri.

Se poate conclude de aici că orice terapie cu androgeni este periculoasă pentru diferențiere sexuală dacă fătul este de sex feminin.

1. **Estrogenii,** fie că sînt naturali sau sintetici, au fost larg folosiți în cursul sarcinii. Efectul lor nociv a fost dovedit la animale gravide la care pot produce malformații diferite (divizarea palatului, comunicare interventriculară, anomalii ale pleoapelor) și malformații genitale (hipoplazie wolfiană și feminizarea organelor genitale).

La femeie au fost descrise cîteva cazuri de malformații dar nu au fost reconfirmate ulterior :

— masculinizare fetală la patru feți proveniți din mame tratate cu diethyl-stilbestrol 5—75 mg pe zi ;

— feminizarea unui făt X Y cu hipospadias vulviform ;

— malformații ale sistemului nervos central.

În ultimii ani s-a atras atenția asupra frecvenței crescute de adenocarcinoame ale vaginului la fetițe tinere ale căror mame au fost tratate în timpul sarcinii cu stilbestrol. Deși nocivitatea nu este certă, utilizarea stilbestrolului în iminențele de avort ca și hormonoterapia substitutivă trebuie făcută cu prudență.

2. **Androgenii** au dispărut progresiv din arsenalul terapeutic hormonal utilizat la femei. Pentru activitatea inhibitoare hipofizară sau hemostatică a acestor steroizi se vor utiliza în loc estrogenii și progestativele de sinteză. Administrarea androgenilor nu este în general teratogenă la animale, dar este responsabilă de masculinizarea fătului de sex feminin. În zilele noastre androgenii sînt foarte rar utilizați la femeia gravidă. Testosteronul și metiltestosteronul trec ușor prin

placentă şi pot provoca o virilizare a organelor genitale externe atunci cînd sînt administrați între săptămîna a 6-a şi a 12-a. Se pot produce fuziunea labiilor mari, hipertrofia clitorisului, formarea unui sinus urogenital.

Aceste modificări se aseamănă cu unele pseudohermafroditisme femele observate la copii născuţi de mame purtătoare de tumori masculinizante ale ovarului. Acest fel de accidente terapeutice nu ar trebui să mai fie observate deoarece hormonoterapia cu hormoni masculini nu-şi găseşte nici o justificare la femeia gravidă.

3. **Progestativele** de sinteză sînt substanțe derivate din testosteron sau progesteron, utilizate pentru proprietăţile lor progestative şi trebuie socotite ca una din achiziţiile majore ale hormonoterapiei ginecologice. Progestativele de sinteză sînt utilizate singure sau în asociație cu un estrogen în scop contraceptiv.

Accidentele consemnate după administrarea acestor droguri la gravidă au survenit mai ales după 19 norsteroizi. Malformaţiile observate la nou-născuţi care prezintă un cariotip feminin sînt : hipertrofie clitoridiană ; fuziunea parţială a pliurilor labiale ; fuziune cu aspect de hipospadias. Trebuie apreciat că aceste accidente au fost observate după administrarea prelungită de doze zilnice de 10 mg. Medroxyprogesteron care a fost făcut responsabil de unele malformaţii asemănătoare cu o hiperplazie congenitală bilaterală a suprarenalelor. Aceste accidente limitează utilizarea acestui drog şi trebuie să preferăm derivaţii de sinteză, cu mai mică activitate androgenică, cum sînt derivaţii de progesteron. Aceştia sînt indicaţi în tratamentul iminenţelor de avort şi naştere prematură. Estro-progestativele utilizate în scop contraceptiv la începutul unei sarcini necunoscute în doze obişnuite nu provoacă accidente.

La şoarece gestaţiile care survin după administrarea de estro-progestative sînt normale, de asemenea maturaţia gonadelor fătului. Din contra, administrarea la începutul sarcinii are un efect abortiv.

La femeie, copiii născuţi după încetarea contracepţiei nu au prezentat perturbări ale axului hipofizo-gonadal. Contrar afirmaţiei lui B o u e nu s-au observat mai multe avorturi prin modificări cromozomiale.

4. **Progesteronul** natural injectabil este folosit în iminențele de avort, dar rolul lui începe să fie contestat. El este fără acţiune asupra fătului. S-au observat o serie de metroragii funcţionale în *postpartum* după administrarea masivă şi prelungită a progesteronului. Aceste constatări limitează întrebuinţarea progesteronului la primele 5 luni de sarcină fără a se depăşi doza totală injectată de 5 g.

5. **Corticoizii.** La iepure şi şoarece corticoterapia este teratogenă, producînd moartea intrauterină a fătului, fisuri ale bolţii palatine, avorturi. J a c k e l l apreciază că nu produc malformaţii la femeia gravidă, dar alţi autori apreciază că produc avorturi, naşteri premature şi malformaţii cardiovasculare.

Observaţiile nu sînt convingătoare şi deci nu trebuie să renunţăm la corticoterapie atunci cînd ea este indispensabilă. După unii autori o serie de sterilităţi anovulatorii sînt bine influenţate prin diverşi corticoizi de sinteză care au o acţiune inhibitoare faţă de A.C.T.H.

Au fost publicate cîteva cazuri după corticoterapie îndelungată şi în doze mari, semnalîndu-se trecerea transplacentară şi o insuficienţă suprarenală mortală la nou-născuţi. Indicaţiile corticoterapiei în graviditate trebuie făcute cu prudenţă, dar nu trebuie să renunţăm la această terapie în unele afecţiuni ca : hemopatii maligne şi bronhopatii.

Antidiabeticele orale şi insulina. Toxicitatea antidiabeticelor orale şi a insulinei este greu de apreciat în cursul sarcinii. Se ştie că un bun echilibru glicemic este cea mai bună garanţie că sarcina se va dezvolta normal. De asemenea se ştie că incidenţa malformaţiilor fetale este mai mare la copiii născuţi din mame diabetice.

1. *Sulfamidele hipoglicemiante* sînt teratogene la animal, producînd malformaţii nervoase şi ovulare, observate după tratamentul cu Tolbutamid. Carbutamidul a fost acuzat că poate produce la femeie sindromul Pierre-Robin cu scurtarea membrelor, microcefalie cu hiperbilirubinemie.

Într-un studiu al lui R. Coldera pe 160 de femei gravide diabetice tratate cu Tolbutamid şi Carbutamid, au fost observate şase malformaţii ale copiilor. Toxicitatea ovulară a sulfamidelor hipoglicemiante precum şi a biguanidelor observate la animal nu este întîlnită în clinica umană.

2. *Insulinoterapia* este teratogenă în doze mari la animal. Ea rămîne însă factorul esenţial al unei gestaţii normale asigurînd un bun echilibru glicemic.

După datele publicate de Mimouni şi de Pedersen nu apar obiectivizate o creştere a malformaţiilor şi a accidentelor perinatale la grupurile tratate prin hipoglicemiante orale şi insulinoterapie. Trecerea transplacentară a insulinei nu este sigură. Wilson a semnalat rolul unor substanţe antiinsulină, dar acestea nu au fost confirmate. În afară de diabetul insulinopriv, alegerea între insulină şi hipoglicemiante diferă după şcoli.

În diabetul gras vom recomanda restricţii pentru ca greutatea corporală să nu crească sau atunci cînd există un exces ponderal ne vom strădui să-l scădem.

Administrarea hipoglicemiantelor orale este indicată după unii autori pînă în luna a şasea de sarcină. Insulinoterapia este utilizată pînă la finele sarcinii. De fapt insulinoterapia retard administrată corect de la începutul sarcinii este tratamentul cel mai adecvat.

În diabetul slab restricţiile calorice sînt extrem de importante. La aceste subiecte mai mult decît la cele cu diabet gras se va prefera insulina obişnuită preparatelor cu activitate întîrziată.

Antitiroidienele de sinteză şi iodurile

1. *Antitiroidienele de sinteză* reprezintă una din schemele terapeutice actuale ale hipertiroidiei. Aceste substanţe traversează bariera placentară ; la şoarece şi iepure a fost demonstrat rolul guşogen, prin blocarea hormonosintezei tiroidiene fetale. Accidentele produse de folosirea acestor droguri la femeie sînt dovedite în special după utilizarea derivaţilor de Thiouracil. Hormonosinteza fetală pare că este efectivă începînd cu a 12-a săptămînă de sarcină. Durata administrării produ-

sului și doza folosită influențează gravitatea riscului care însă nu poate fi prevăzut. Riscurile se pot manifesta prin :

— moartea fătului asociată cu prezența gușei ;

— hipertrofie tiroidiană care determină prezentații faciale amplificînd riscul ;

— gușă responsabilă de compresiuni ale traheei uneori mortale ;

— gușă asociată cu o hipotiroidie de amploare diferită, cu întîrziere în maturația oaselor și perturbări la E.E.G. ;

— întîrziere în dezvoltarea intelectului și cretinism.

Au fost observate cazuri rare de mongolism, de criptorhidie și luxația șoldului după tratamente cu antitiroidiene, dar acestea trebuie socotite coincidențe.

Numeroase sarcini complicate cu hipertiroidism și tratate cu antitiroidiene de sinteză au fost duse pînă la termen fără incidente. Antitiroidienele de sinteză s-au dovedit netoxice și unii autori propun să se administreze în doze mijlocii scăzîndu-le progresiv pînă la sfîrșitul sarcinii. Ei recomandă asocierea de mici cantități de tiroxină care ar proteja fătul de dereglările hipofizare. După datele pe care le avem pînă în prezent hormonosinteza fetală este relativ independentă de hormonosinteza maternă.

Ținînd seama de riscul de a stimula hormonosinteza fetală prin administrarea antitiroidienelor la mamă înainte de luna a 8-a de gestație, se recomandă tiroidectomia.

Gușa neonatală poate să necesite o exereză chirurgicală atunci cînd sînt pronunțate fenomenele de asfixie.

2. *Iodurile* au fost utilizate sub formă de lugol sau în asociație cu diferite droguri în tratamentul astmului și al bronhopatiilor. Ele pot să cauzeze gușă simplă sau complicată cu hipotiroidism care să ajungă pînă la cretinism. Job comunică trei cazuri de gușă neonatală cu concentrație mare plasmatică de H.T.S. fetală care pledează pentru un blocaj al hormonosintezei tiroidiene fetale. Acest fel de incidente ne îndeamnă să evităm o încărcare iodată la femeia gravidă.

Vaccinurile

Bolile infecțioase au, în general, un prognostic mai defavorabil în timpul graviditații și în lăuzie. Pe de altă parte fătul este foarte expus infecțiilor pentru că reactivitatea sa imunologică este scăzută, iar țesuturile fetale au o mare receptivitate față de infecții. Se cunoaște că unele afecțiuni benigne, chiar inaparente la mamă, pot produce veritabile leziuni ovulare. Influența depinde de vîrsta sarcinii, agentul infecțios putînd determina moartea oului, malformații sau o afecțiune fetală. Mai trebuie să consemnăm că o hipertermie mare după o vaccinare poate să producă declanșarea unei nașteri premature.

În aceste condiții, femeia gravidă trebuie să fie imunizată împotriva bolilor virale cu mare risc embrionar. Oportunitatea vaccinărilor în cursul sarcinii poate să fie discutată în cazul unor epidemii și atunci cînd este vorba de deplasări în țări tropicale. Vaccinările în acest caz

se fac în funcţie de reglementările internaţionale. Atunci cînd o vaccinare este făcută la începutul unei sarcini necunoscute problema riscului embrionar trebuie avută în vedere. În toate cazurile de vaccinări este necesar să avem în vedere riscurile pentru făt după tipul de vaccin şi vîrsta sarcinii.

Unele vaccinări nu sînt periculoase în timpul sarcinii. Astfel, anatoxinele, vaccinurile inactivate sau cu germeni morţi sînt tolerate. În acest scop cităm vaccinul antitetanic cu anatoxină Ramon, vaccinul antigripal tetravalent cu virusuri inactivate elaborat de Institutul Cantacuzino ; vaccinul antiholeric cu germeni bacterieni omorîţi, vaccinul antipoliomielitic cu virus omorît după tipul Salk.

Unele vaccinuri pot fi numai nocive pentru embrion şi făt, după cum urmează :

a) *Vaccinul antipoliomielitic* cu virus viu atenuat după tipul Sabin a ocazionat cazuri de avort şi malformaţii fetale dar nu s-a putut incrimina cu certitudine virusul vaccinal. Din prudenţă, va trebui să nu prescriem vaccin oral de tipul Sabin femeilor gravide.

b) *Vaccinul antivariolic* cu virus de vaccin viu a ocazionat avorturi sau vaccină fetală. Viremia nu se produce însă decît după prima vaccinare, ceea ce nu se întîlneşte la o femeie gravidă. Numeroase lucrări arată că efectele ovulare lipsesc şi că nu există modificări teratogene. Cu toate că accidentele consemnate sînt rare în raport cu frecvenţa vaccinărilor antivariolice e prudent să nu vaccinăm femeile gravide în primul trimestru de sarcină. În perioada de epidemie vaccinarea nu va putea fi evitată ; inocularea se va face de preferinţă o singură dată, punctiform.

c) *Vaccinul antiamaril* cu virus viu atenuat este obligatoriu atunci cînd se merge într-o ţară în care este endemie de febră galbenă. Accidentele ovulare sînt excepţionale. Gelle admite această vaccinare la femeia gravidă dar sfătuieşte că pentru a evita riscul alergic să folosim jumătate doze.

d) *Vaccinul antirabic* prin virus atenuat trebuie să fie rezervat în timpul gravidităţii numai cazurilor cu infestare foarte probabilă.

e) *Vaccinul antirubeolic* e o formă de vaccin cu virus viu atenuat a cărui acţiune teratogenă nu poate fi negată. După vaccinarea femeilor gravide virusul a fost găsit în placentă şi în unele cazuri în ţesuturile fetale. Virusurile sălbatice au fost găsite la făt în 85% din primoinfestările materne. Vaccinarea în masă cu acest vaccin trebuie să cuprindă fetele de 12—14 ani. Vaccinarea individuală a adultei va fi recomandată numai atunci cînd testul de tribut anticorpilor este sub 1/40. Persistenţa virusului vaccinal în organismul femeii durează aproape două luni, de aceea se recomandă ca vaccinul să fie administrat în perioada menstruală şi apoi să se aplice o contracepţie orală timp de trei luni.

f) *Vaccinul antituse convulsivă, antitifoparatific* şi *antidizenteric* determină adesea reacţii locale şi generale foarte pronunţate care pot uneori să declanşeze o naştere prematură. Din aceste considerente este bine să nu prescriem femeilor gravide astfel de vaccinuri, cu atît mai mult cu cît aceste infecţii sînt foarte bine influenţate de terapia antibiotică.

g) *Vaccinarea B.C.G.* nu e indicată în timpul gravidităţii.

Toxicomaniile

În zilele noastre, mai ales în țările occidentale, se folosesc și de către populația tînără tot mai mult diferite droguri, încît este posibil să survină sarcini la subiecte intoxicate și care pot să aibă repercusiuni asupra fătului.

Acest sector nou al patologiei gravidice nu este bine cunoscut de practicieni, dar în mod sigur se va dezvolta în viitorii ani.

Majoritatea lucrărilor privind toxicomaniile femeilor gravide au fost publicate de autori nord-americani. Studiile lor s-au făcut mai ales la intoxicatele cu heroină. Alte droguri, care sînt mai puțin nocive, ca diferite extracte de cînepă indiană sau halucinogenele, pot exercita efecte nefaste în cursul sarcinii.

De fapt, din datele pe care le avem pînă acum, este dificil de a stabili cît revine drogurilor în influențarea produsului de concepție și cît revine promiscuității și lipsei asistenței prenatale la subiectele intoxicate la care se mai adaugă tabagismul, etilismul, carențele alimentare și prostituția.

Extractele de cînepă indiană constituie în țările occidentale un drog de inițiere a toxicomanilor, adesea fără a crea o dependență și sînt luate numai ocazional. Drogurile sînt ușor de procurat, accesibile bugetelor modeste, sînt consumate de subiecți tot mai tineri și tot mai mulți.

Cînepa se poate prezenta sub formă de rășină uscată (hașișul), pulverizată și amestecată cu tutun, băuturi, sau sub formă de pudră, de foi sau de flori (marijuana), formă mai puțin toxică și destinată pentru a fi fumată cu tutun.

Din 1965 a fost izolată principala substanță activă din cînepă. Ea este delta-1-tetradrocanabinol al cărei efect nu este totdeauna identic cu extractul de cînepă. Drogul nu provoacă o dependență așa de intensă ca opiul, dar consumarea cronică duce totuși la obișnuință.

Toxicitatea ovulară a extractelor de cînepă a fost dovedită experimental sub formă de mortalitate crescută, malformații diverse la șoareci și hamsteri. Trecerea transplacentară a substanței active izolate a fost dovedită dar nu a produs anomalii la progeniturile animalelor.

Astfel efectele teratogene nu par a fi determinate de principala substanță activă.

Nu avem încă date precise asupra toxicității extractului de cînepă la embrionul de om. În țările cu intoxicație cronică seculară se obișnuiește să se rezerve folosirea drogurilor numai de către bărbat, protejînd astfel fătul de un efect teratogen. În occident egalitatea sexelor față de drog nu exclude riscul teratogen pe care va trebui să-l apreciem în anii următori.

Substanțele halucinogene. Întrebuințarea acestora este încă limitată în Europa și încă nu se poate vorbi de o adevărată toxicomanie. Cei care le folosesc nu ajung să fie dependenți de drog și nici la necesitatea de a crește dozele. De obicei este vorba de subiecți care sînt dependenți de alte toxice.

Halucinogenelor naturale le sînt preferate în ultimul timp substanțele sintetice și anume : mescalina, L.S.D. 25 sau acidul lysergic derivat din secara cornută, paylocilina extrasă din ciuperci. Din punct de vedere farmacodinamic aceste substanțe sînt apropiate de unii mediatori ai sistemului nervos central (adrenalina și serotonina).

L.S.D. 25 este în prezent drogul halucinogen cel mai răspîndit și a fost studiat și efectul lui teratogen. *In vitro* L.S.D. poate modifica structura A.D.N. și să determine anomalii celulare. Irwin a observat la nivelul leucocitelor de la subiecții care consumă L.S.D., alterații cromozomice asemănătoare celor notate în cursul leucemiilor cronice. Experimental la descendenții animalelor tratate cu L.S.D. s-au constatat anomalii ale sistemului nervos. Jacobson și Berlin au studiat grupe de femei gravide care utilizau L.S.D. și au pus în evidență :

— avorturi provocate și spontane mai frecvente cauzate și de factori carențiali, toxici și infecțioși ;

— malformații congenitale 9,6% în loc de 5—10%, malformații ale sistemului nervos central.

Aceste constatări vor trebui să fie confirmate și de alte lucrări, dar putem considera L.S.D.-ul ca o substanță cu efect teratogen probabil.

Opiaceele. Opiul este sucul de mac *(Papaver somniferum album)* cultivat în special în Asia. Din sucul de opiu au fost extrași 15 alcaloizi printre care morfina, codeina, papaverina, thebaina ș.a. Preparatele farmaceutice conțin unul, mai mulți sau toți derivații de opiu, dar morfina este în prezent alcaloidul principal utilizat în terapeutică și de către toxicomani.

Din 1969 heroina a pătruns rapid în S.U.A. și mai puțin în Europa, avînd o preponderență absolută asupra altor droguri folosite de toxicomani și ea cuprinde straturi tinere ale populației. Heroina este de 3 ori mai activă decît morfina și de cele mai multe ori este folosită pe cale venoasă. Efectul ei este brutal, intens, periculos și efemer, determinînd o dependență și o degradare rapidă a individului, asociată cu complicații grave și chiar mortale. La femeia tînără intoxicația cronică alterează starea generală, determină tulburări ale ovulației și diminuează fecunditatea. În timpul sarcinii, la efectele directe ale intoxicației se adaugă unele tot atît de grave ca denutriția și absența supravegherii medicale.

Complicațiile materne sînt reprezentate de sifilis ca urmare a prostituției pe care o practică aceste femei (17% serologic pozitive după Strave și 20% după Stern). Se mai observă frecvent hepatita virală, abcese la punctele de injecție și tromboze venoase. Accidentele obstetricale sînt semnificativ crescute pe loturile cercetate de acești autori și anume :

— disgravidii 11—15% în loc de 5% într-o populație obișnuită ;
— decolarea prematură de placentă 9% în loc de 0,6% ;
— hemoragii în delivranță 9% în loc de 0,7% ;
— nașteri premature 30% ;
— distociile cu aplicare de forceps și cezariene nu par crescute.

Aproape 50% din nou-născuţi au o greutate sub 2 500 g, fiind prematuri sau hipotrofici.

Se observă la nou-născuţi un adevărat sindrom de sevraj între prima oră de viaţă şi primele 4—5 zile. Sindromul se manifestă prin agitaţie, tremurături, ţipăt ascuţit, vărsături, strănut. Aceste tulburări pun în discuţie o hipocalcemie, hipoglicemie sau o atingere cerebrală.

Acest sindrom de abstinenţă al nou-născutului apare atunci cînd mamele sînt intoxicate de mult cu doze mari de heroină şi cînd ultima doză a fost administrată cu puţin timp înainte de naştere.

În absenţa tratamentului mortalitatea neonatală este de 94% (Goodfriend, 1956). Terapia preconizată de autori din New York este clorpromazina în doză de 2,2 mg/kg şi pe zi, timp de 3—4 zile, apoi o posologie regresivă 10—40 zile. Toleranţa acestor nou-născuţi la clorpromazină este excelentă. În condiţiile unui tratament şi supraveghere corespunzătoare mortalitatea scade la 3,6%.

Ţinînd seama de această simptomatologie este justificat să prescriem clorpromazină la cea mai mică tulburare de sevraj la nou-născut. Malformaţiile congenitale nu sînt mai frecvente la mamele copiilor intoxicaţi cu heroină. Icterul neonatal este mai rar constatat, deşi greutatea copiilor este mai mică. S-a explicat aceasta printr-o maturaţie precoce a sistemelor enzimatice hepatice sub efectul heroinei sau chininei, droguri care au fost constatate în urină în prima zi de viaţă.

Methadonul. În S.U.A. tratamentul intoxicaţiilor cu opiacee se face cu un drog de substituţie numai Methadon utilizat în doză de 5—10 mg pe zi. Cu această metodă sînt evitate tulburările de sevraj. În Europa însă metoda nu a intrat în uz curent şi este socotită de unii autori ca o schimbare a toxicomaniei. Copiii proveniţi din mamele tratate cu Methadon în timpul sarcinii sînt în patru din cinci cazuri cu tulburări de abstinenţă asemănătoare acelora provocate de heroină (vărsături, diaree, agitaţie, fără tulburări respiratorii).

Originea acestui sindrom de privaţie neonatală poate să provină din persistenţa unei intoxicaţii materne cu heroină sau depinde direct de Methadon.

Tratamentul acestor tulburări se va face cu phenobarbital sau clorpromazină.

Intoxicaţia cu tutun. Posibilitatea unei intoxicaţii a fătului prin fumatul de către o mamă este o constatare veche. În 1940 Essenberg şi colab. au constatat că femele de şoarece gravide expuse la fumul de ţigară aveau în 2/3 din cazuri sarcini anormale cu hipotrofii şi mortalitate perinatală crescută. Aceleaşi efecte precum şi o diminuare a fecundităţii s-a obţinut după nicotină care a fost identificată în laptele femeilor care alăptează. La femeie numeroase cercetări prospective şi retrospective dovedesc efecte ovulare la subiectele care fac uz de tutun în timpul gravidităţii.

Se constată o reducere a greutăţii nou-născutului în medie cu 170—390 g. Reducerea ponderală depinde de numărul total al ţigărilor fumate şi durata (perioada) intoxicaţiei tabagice, care este cu atît mai periculoasă cu cît se manifestă în ultimele luni de sarcină. Insuficienţa ponderală a nou-născutului este mult mai frecventă şi prematuritatea este dublă la unele mame.

Unele cercetări semnalează avorturi mai frecvente la fumătoare, cu o predilecţie pentru embrionii masculi, fapt care explică diminuarea semnificativă a nou-născuţilor masculi.

Mortalitatea perinatală globală creşte la femeile fumătoare, de asemenea procentul prematurilor, dar procentul mortalităţii este mai mic ca al nou-născuţilor cu greutate identică, proveniţi din mame nefumătoare. Frecvenţa malformaţiilor congenitale nu este modificată la femeile fumătoare.

Fiziopatologia intoxicaţiei tabagice în cursul gravidităţii este discutată. Experimental dacă se administrează o soluţie de nicotină la femelele gravide de şoarece se produce la pui o reducere ponderală cu diminuarea pronunţată a grăsimilor hepatice. Diminuarea greutăţii fetale este şi mai pronunţată dacă expunem animalul fumului de ţigară, ceea ce pledează şi pentru rolul altor factori ca CO_2, CO, alcalii, amoniu, aldehidă formică. Nicotina prin efectul ei vasoconstrictor poate reduce debitul circulaţiei placentare cu toate că există o vasodilataţie secundară. Oxidul de carbon din fumul de ţigară pare să intervină tot aşa de pronunţat ca şi nicotina. Concentraţia CO dizolvat în plasmă este mai ridicată la fumătoare şi se află în cantitate pronunţată în sîngele nou-născuţilor.

În plus, 5—6% din hemoglobină este combinată cu CO sub formă de carboxihemoglobină în loc de 1—2% cît este normal. Concentraţia de carboxihemoglobină este şi mai mare la nou-născut, de două ori mai mare ca cea a mamei. Aceste fenomene produc o diminuare a capacităţii de transport al oxigenului din sîngele matern şi fetal. Au mai fost incriminaţi şi alţi factori, ca de exemplu :

— personalitatea terenului particular al femeilor fumătoare. S-a constatat că aceste femei dau naştere la copii subponderali, chiar atunci cînd sînt născuţi înainte de perioada utilizării fumatului ;

— nivelul social şi economic scăzut amplifică efectele tutunului. La subiectele cu nivel social scăzut diferenţele de greutate la naştere la copiii mamelor fumătoare şi nefumătoare se egalează.

Viitorul copiilor cu greutate mică la naştere are repercusiuni asupra dezvoltării din primul an şi se constată o întîrziere intelectuală la 7 ani. Aceste afirmaţii vor trebui verificate, dar oricum, pe baza datelor cunoscute, este necesar să sfătuim femeile gravide ca, chiar dacă nu renunţă complet la tutun, să reducă numărul ţigărilor mai ales în ultimele două trimestre ale sarcinii.

Intoxicaţia etilică. Alcoolul trece cu uşurinţă la făt şi el poate fi găsit în sîngele fătului la concentraţii de 80% din concentraţia sanguină a mamei. Fătul nu este de obicei intoxicat nici chiar atunci cînd mama este în stare de beţie în cursul travaliului. În caz de intoxicaţie cronică a mamei în timpul gravidităţii s-a descris la nou-născut un sindrom acut cu dificultăţi respiratorii, ţipete şi agitaţie, hipertonie şi transpiraţii.

Aceste tulburări pot fi tratate cu perfuzie de ser glucozat şi electroliţi asociat cu doze mici de clorpromazină. Etilismul a fost considerat multă vreme ca un factor important de malformaţii şi tare cerebrale la descendenţi. Acest efect nu este sigur la copiii etilicilor. Frecvenţa

afecţiunilor neuropsihice consemnate în unele lucrări pare a releva carenţe alimentare ale mamei, supravegherea prenatală mediocră şi condiţii defavorabile în creşterea acestor copii.

În acord cu comunicările recente de teratogeneză, privitoare la administrarea de medicamente în sarcina timpurie, numeroase dintre acestea fiind considerate în trecut benigne, se pare că este mai înţelept să se renunţe la folosirea lor în sarcină, cît mai mult posibil.

O noţiune recentă este aceea că un medicament nu numai netoxic, dar care este util pentru mamă poate fi în măsură, cînd este absorbit în primele trei luni, să provoace malformaţii la făt. Astfel, substanţe chimice perfect inofensive pot avea asupra embrionului efecte catastrofale.

Embriopatiile terapeutice sînt din ce în ce mai frecvente. Ele sînt agresiuni care se produc în primele săptămîni. Frecvenţa lor a fost exagerată, dar ele sînt reale.

Teratologia care pînă acum 20 de ani se limita a înregistra malformaţiile, a devenit o ştiinţă cu aspecte multiple, în care se accentuează cauzele metagenice foarte importante pentru obstetrician — esenţiale — fundamentale pentru prevenirea lor.

În general, se va recurge la medicamente numai în caz de urgenţă; vor fi evitate medicamentele recent introduse sau în curs de experimentare şi oricare alt medicament sugerat că ar fi posibil teratogen. Dacă totuşi administrarea lor se impune, se va administra doza cea mai mică ce poate avea efect terapeutic.

Transferul drogurilor de la mamă la făt se realizează prin intermediul placentei. Aceasta funcţionează în mare măsură autonom, independent de mecanismele de reglare homeostatică ale mamei. În luna a IX-a de gestaţie se poate afirma că placenta urmează întrutotul această perioadă de viaţă a individului. În acest răstimp ea întreţine unica comunicare între făt şi mediul înconjurător şi de activitatea ei continuă depinde creşterea şi supravieţuirea fătului.

Unul dintre cele mai importante aspecte ale funcţiei placentare este capacitatea sa de a transfera unele substanţe nutritive în afara mecanismelor de gradient de concentraţie şi în acest fel, prin mecanisme enzimatice complexe, se asigură niveluri adecvate, esenţiale pentru creşterea copilului şi biosinteza cofactorilor metabolici în ţesuturile fetale. Recunoaşterea faptului că placenta are un rol activ şi selectiv în mecanismele de transfer este relativ recentă. În urmă cu mai mulţi ani, folosirea termenului de „barieră placentară“ întruchipa un concept despre placentă ca un organ a cărui primă funcţie este să protejeze fătul împotriva leziunilor şi a infecţiei şi care reprezintă o barieră fizică împotriva pasajului substanţelor nocive de la mamă prin simplă difuziune şi este determinat de caracteristici fizice ca : grosimea membranei, sediul porilor acesteia, greutatea moleculară a substanţei de pe fiecare parte a membranei, presiunea de perfuzie, tensiunea arterială a mamei, fluxul placentar etc.

Însă puţine dintre substanţele esenţiale pentru dezvoltarea fătului traversează placenta printr-un simplu proces de difuziune. Majoritatea, cum sînt : vitaminele, aminoacizii, anumiţi ioni, sînt transferaţi de la mamă la făt împotriva gradientului de concentraţie, un nivel adecvat al acestora fiind menţinut de partea fetală a barierei printr-o continuă activitate de selecţie a celulelor placentare.

Mecanismele de transfer placentar

Mecanismele posibile prin care substanţele traversează placenta şi ajung la făt sînt efectuate prin : simplă difuziune, difuziune facilitată, transport activ şi procese speciale.

Simpla difuziune. Conform acestui proces substanţele traversează placenta din regiuni cu o concentraţie mai crescută, la altele cu o concentraţie mai scăzută, în aşa fel încît să se egalizeze concentraţiile de fiecare parte a barierei, forţa necesară fiind furnizată de energie calorică moleculară. Nivelul la care se desfăşoară transferul prin astfel de mijloace depinde de considerente fizico-chimice : concentraţia substanţei de partea maternă a barierei, grosimea membranei, suprafaţa disponibilă pentru transfer şi constanta de difuziune (K) particulară pentru fiecare substanţă transferată. Valoarea acestei constante depinde de : dimensiunea moleculară şi configuraţia spaţială a substanţei, de disociaţia ionică şi solubilitatea în lipide, ultima dintre proprietăţi fiind de o deosebită importanţă pentru transferul drogurilor. Aceasta, deoarece placenta se consideră că seamănă în acest sens altor membrane naturale, în particular barierei hematoencefalice, deci prezintă o structură lipoidică. În consecinţă este de aşteptat ca pasajul substanţelor liposolubile prin placentă să fie mai accelerat decît al acelora fără liposolubilitate.

Difuziunea facilitată. Transferul placentar prin acest mecanism se desfăşoară de asemenea în acord cu gradientul de concentraţie, dar diferă de simpla difuziune prin faptul că cota de transfer este mult mai mare decît cea impusă numai de raţiuni fizico-chimice, cum este cazul glucozei şi al altor zaharuri. Pentru acest mecanism ar exista sisteme transportoare alcătuite din celule specializate cu caracteristici moleculare şi aşezare spaţială particulară. Substanţele exogene cu similitudine celulară cu cele endogene care se supun acestui mecanism competiţionează cu compuşii endogeni pentru sistemul transportor în timp ce alte substanţe pot inhiba competitiv transferul.

Transportul activ. Acesta implică transferul molecular împotriva gradientului electrochimic şi antrenează cheltuială de energie metabolică. Procesele particulare implicate în acest mod de transfer sînt încă insuficient precizate, dar a fost sugerată combinarea temporară a substanţelor cu componenţi specializaţi ai membranei celulare placentare cît şi prezenţa unei activităţi enzimatice. Acest mecanism este responsabil de transferul vitaminelor, al aminoacizilor, al ionilor esenţiali (Ca, Fe) de la mamă la făt ; de asemenea conversiunea metabolică

a unei substanțe în alta înainte de transport poate fi considerată o variantă de transfer activ.

Procese speciale. Acestea includ pinocitoza și fisurile (porii) din bariera placentară. Primul este fenomenul prin care picături de plasmă maternă sînt scufundate în invaginațiile microscopice ale membranei celulare și astfel transferate direct la făt ; acest mecanism poate fi incriminat în transportul anticorpilor de la mamă la făt. Fisurile dintre celulele membranei placentare sînt responsabile de transferul globulelor roșii între cele două circulații. Ele nu joacă un rol important în transferul drogurilor.

Extrem de puține materiale vitale traversează prin simpla difuziune. Oxigenul și bioxidul de carbon sînt de fapt unicii compuși esențiali pentru făt care traversează placenta prin simplă difuziune. Și chiar în această instanță este dificil de a proba, avînd în vedere marele consum de oxigen al placentei însăși, că oxigenul și bioxidul de carbon sînt transferați numai în acest mod. Necesitățile fetale sînt esențialmente asigurate de o activitate placentară selectivă în transportul substanțelor de importanță vitală.

Drogurile și alți compuși exogeni traversează în majoritate prin simplă difuziune ; difuziunea facilitată și transportul activ se realizează rareori, atunci cînd drogurile au o similitudine structurală cu materialele endogene care în mod normal sînt transportate astfel : ex. aminoacizii fiind în mod obișnuit transferați prin placentă printr-un mecanism activ, se presupune că drogurile conținînd aminoacizi cu o structură similară amnioacizilor esențiali pot avea un transport transplacentar accelerat.

Fiindcă se susține că majoritatea drogurilor traversează printr-un proces de simplă difuziune, în acord cu liposolubilitatea lor, ar fi de așteptat un transfer fetal minim al drogurilor foarte ionizate și cu o mică liposolubilitate (cum este tubocurarina) și un transfer rapid al drogurilor cu mare solubilitate și un mic grad de disociație ca antipirina și tiopentanul. Această concepție este folositoare, dar aplicarea ei trebuie individualizată după caz. Impermeabilitatea placentară la compuși ca tubocurarina este un fapt relativ, deoarece atunci cînd se administrează în cantități mari ca de exemplu în situația cînd trebuie cupate convulsiile epileptice, o cantitate suficientă de drog trece prin placentă pentru a determina o paralizie și curarizarea copilului la naștere. Ca atare, orice substanță, dacă este prezentă în concentrație suficientă de partea maternă a barierei, va ajunge la făt. Dar ceea ce de fapt contează este gradul transferului, adică cantitatea care ajunge la făt într-o unitate de timp, forma în care se prezintă la făt, abilitatea fătului de a modifica drogul, potențialul de influență a drogului asupra funcției placentare și factorii morfologici placentari sînt revelatori anatomic, bariera placentară pentru droguri fiind un strat heterogen de celule interpuse între circulația maternă și cea fetală, ale căror caracteristici structurale variază în cursul gestației. Spre termen există o reducere atît a grosimii cît și a numărului de straturi, dar o creștere în suprafață și modificări în permeabilitate, probabil datorite diferitelor schimburi placentare în constituenți organici și anorganici din

timpul sarcinii. În cadrul toxemiei, cînd apar tulburări structurale în placentă, permeabilitatea acesteia fiind alterată și transferul aminoacizilor diminuat, este greu de precizat care este dinamica transferului drogurilor.

Rolul diabetului și prediabetului în sindromul malformativ

De multă vreme s-a observat că mamele diabetice nasc frecvent copii anormali. Anomaliile cele mai comune sînt polidactilia, sindactilia, malformații ale creierului, ale inimii, ale ochilor și ale aparatului urinar. Anomaliile cardiace sînt foarte frecvente. Printre copiii operați pentru anomalii cardiace 31% (în seria lui Dowing, 1956) au unul dintre părinți sau bunici diabetici. Același fenomen a fost semnalat și de Kloos (1952).

S-a demonstrat în literatură pe un număr suficient de mare de cazuri că dintre copiii viitoarelor diabetice 4% sînt anormali. După Barasew 31% din sarcinile femeilor prediabetice sînt avortate.

Incidența copiilor malformați născuți din mame diabetice este foarte mare, între 6 și 25%. În general, se crede că 30% din malformațiile congenitale neexplicate se datoresc diabetului sau prediabetului matern (Hoet, 1960). Mecanismul patogenic al malformațiilor diabetice este încă necunoscut. Primele cercetări experimentale cu substanțe antidiabetice au arătat că acestea au efect teratogen. Astfel, tolbutamina antrenează malformații multiple la șobolani.

Rezultate similare s-au constatat și la om. La femeile care au primit în timpul sarcinii dimetildiguanidină, frecvența avorturilor și a mortalității neonatale atinge 18% (Sterne). Rezultatele nu sînt totuși concludente, deoarece numărul observațiilor este mult prea mic.

În ce privește diabetul, în literatura din 1930 pînă în 1955 Sindrom relevă un procent de 4,9% malformații congenitale la copii din mame diabetice. În statistici proprii autorul găsește 7%. Priscilla și Wite apreciază că 10% din mortalitatea copiilor născuți din mame diabetice este datorită anomaliilor congenitale. Această cifră este depășită de rezultatele autopsiilor efectuate la copii născuți morți ale căror mame au fost tratate pentru diabet.

Driscoll și colaboratorii descoperă 17% malformații congenitale, Dekaban relevă 6 malformații din care 2 cardiace la un număr de 157 gravide diabetice. Tot același rol în producerea sindromului malformativ pare a-l juca și prediabetul, noțiune apărută în cursul ultimilor 10 ani și care privește perioada ce precedă instalarea diabetului pur. Această stare se caracterizează printr-un dezechilibru intermitent în metabolismul hidraților de carbon, pentru că acesta este în mod deosebit solicitat în timpul gravidității.

Sindrom găsește 2 copii cu malformații, din 45 (4,4%) copii, născuți din mame prediabetice cu 5 ani înaintea apariției diabetului propriu-zis.

Corelația dintre disgravidie și malformațiile congenitale ale nou-născutului

Este cunoscut că disgravidia are o importanță apreciabilă în apariția malformațiilor congenitale. Astfel, mamele copiilor născuți cu malformații congenitale au în multe cazuri în cursul sarcinii fenomene disgravidice (hiperemeză, nefropatii). În aceste cazuri se poate pune întrebarea dacă disgravidia condiționează apariția malformațiilor sau dacă anomalia fetală provoacă tulburări de corelație la mamă. Se discută de asemenea dacă anomaliile produsului de concepție în cadrul disgravidiilor se datoresc produșilor toxici intrinseci ai disgravidiilor sau sînt efectul acțiunii nocive a medicației administrate. Pentru elucidarea acestei probleme s-au făcut cercetări de diverși autori printre care cităm: Soergle, Meniocs, Hohlbein, Naunk și școala din München reprezentată prin Döring și Hosfeld.

Ei susțin că o hiperemeză gravidică gravă este producătoare de malformații și că medicația administrată în disgravidie nu este teratogenă ci dimpotrivă salutară. Explicația constă în faptul că în formele grave de hiperemeză metabolismul hidraților de carbon este deranjat, apar corpi cetonici în sînge și urină ce duc la hipoxie tisulară în țesuturile fătului în formare, producînd perturbări ale dezvoltării lui. Această explicație corespunde teoriei lui Buchner, care susține că starea hipoxică este teratogenă.

Școala de obstetrică din Leipzig a găsit în anamneza a 752 mame cu hiperemeză un procent de 4% malformații la copiii proveniți din aceste mame, ceea ce denotă că hiperemeza are efect teratogen și prin perturbările metabolismelor, în special cel proteic, prin existența unei hipoproteinemii, factor nociv pentru dezvoltarea embrionară.

Mai există autori ca: Noak și Mey care în cercetările lor fac legătura între disgravidie și malformațiile congenitale ale nou-născutului.

Prin analiza factorilor etiopatogenici ai malformațiilor congenitale pe un număr de 286 feți malformați noi am putut incrimina disgravidia precoce cu formele ei grave în producerea anomaliei într-un procent de 5,9% din cazuri. Din acest studiu reiese clar că disgravidia precoce constituie un factor cel puțin adjuvant dacă nu de prim ordin, în producerea anomaliilor de dezvoltare a nou-născutului.

Corelarea disgravidiei tardive cu malformațiile congenitale ale nou-născutului este mai dificilă. Cunoscîndu-se însă că în ultimul timp investigațiile în elucidarea etiopatogeniei sindromului disgravidic se fac și la nivel placentar, existînd în acest sens rezultate apreciabile printre care subliniem: modificările de debit sanguin în spațiile interviloase demonstrate de Browne și Veall în 1953 prin utilizarea sodiului radioactiv (Na^{24}), constatînd în disgravidia tardivă un debit de 200 ml/min., pe cînd la gravida normală debitul placentar a fost de 600 ml/min.

Studiul anatomo-patologic a semnalat modificări ale endarterelor miometrului și ale arteriolelor spiralate ale endometrului. Se subliniază de asemenea leziunile vasculare întîlnite în placentele provenite de la gravidele cu disgravidie, în special leziuni ca infarcte albe și infarcte

roşii. Observaţiile ulterioare au arătat că aceste leziuni nu sînt caracteristice numai disgravidiei, ele se întîlnesc, într-un procentaj mai redus, şi în placentele provenite de la sarcini normale.

Blumenthal şi Saule, pe baza studiului a 62 placente provenite din cazuri de disgravidie tardivă, consideră că leziunea caracteristică bolii este modificarea straturilor sinciţiale şi anume o proliferare a acestora, o creştere a numărului şi dimensiunilor mugurilor sinciţiali. Ei consideră hipertrofia sinciţială ca element primordial care se găseşte la originea tulburărilor din disgravidia tardivă. Iatenko constată o creştere a fosfatazei acide şi alcaline la nivelul sinciţiului. Aceste modificări sînt mărturie a unor tulburări metabolice, enzimatice, hormonale care se petrec la nivelul placentei şi care pe cale umorală se repercutează asupra întregului organism. Ele scot în evidenţă pericolul pe care îl prezintă disgravidia tardivă pentru dezvoltarea şi viaţa fătului.

Rolul afecţiunilor genitale materne în malformaţii

Rolul acestor afecţiuni ca factori teratogeni a fost mult timp neglijat, neţinîndu-se cont că sfera genitală a mamei reprezintă mediul ambiant pentru embrion. Importanţă mare în această privinţă revine endometrului, mucoasa uterină fiind terenul pe care se grefează oul şi terenul care îl nutreşte în prima fază de dezvoltare.

În faza histiotrofă, oul neavînd nici o legătură cu circulaţia maternă, dezvoltarea lui depinde de calitatea terenului de nidaţie, iar acestea sînt cu atît mai importante cu cît faza histiotrofă coincide cu primele stadii morfogenetice, hotărîtoare pentru unele vicii de dezvoltare. Endometrul poate prezenta leziuni anatomice sau funcţionale cu rol deosebit în nutriţia embrionului, orice perturbare în această direcţie putînd duce la producerea malformaţiilor congenitale. Leziuni întinse ale endometrului, în special după raclaje repetate, duc la tulburări în nidaţie, placentaţie, cu repercusiuni ulterioare asupra dezvoltării produsului de concepţie.

În ce priveşte patogeneza malformaţiilor congenitale, datele de pînă acum sînt încă limitate deşi cercetările sînt din ce în ce mai multe. Consecinţele noxelor care îmbracă mereu acelaşi tipar, substratul comun pe care acţionează, ar pleda pentru un mecanism patogenic comun. Astfel o tulburare de metabolism de origine diferită poate duce la o malformaţie prin exces (hiperplazie), sau la extrema opusă acesteia (agenezia sau aplazia), sau la lipsa de coalescenţă a două părţi care urmau să se fuzioneze.

O carenţă realizează mai frecvent o hipoplazie sau agenezie care predomină în statistica malformaţiilor, iar un factor infecţios le poate genera pe amîndouă cu uşurinţă.

Virusurile avînd o afinitate pentru ţesuturile tinere traversează bariera placentară în perioada organogenetică, se fixează în celulele

inițiale ale viitoarelor organe cu un ritm de creștere mai rapid, perturbînd direct metabolismul lor și secundar funcțiile lor elementare, exagerînd mitozele sau suprimîndu-le și împiedicînd dezvoltarea obișnuită a organului respectiv. Alții contestă acțiunea directă a virusurilor asupra celulelor, susținînd că același virus determină inițial reacții inflamatorii la nivelul vaselor, cărora le alterează permeabilitatea, realizînd astfel o ischemie parțială. Nutriția deficitară a celulelor în urma ischemiei viciază metabolismul local celular, avînd repercusiuni asupra dezvoltării secundare a organismului.

Se pare de asemenea că un rol important în patogeneza malformațiilor congenitale îl joacă și fenomenele imunogenetice. Nu insistăm asupra mecanismelor patogenetice prin care acționează fiecare factor malformativ în parte, deoarece ele au fost analizate cu ocazia descrierii fiecărui factor în parte. Este dificilă corelarea factorilor etiopatogenici cu formele anatomo-clinice, respectiv cu clasificarea patologiei malformative pe mai multe coordonate din cauza complexității sale.

Rolul placentei în producerea malformațiilor congenitale

În placentă, pe baza analizelor cantitative ca și a celor histochimice, s-au pus în evidență lipide, acizi nucleici, aminoacizi și mucopolizaharide. Placenta conține de asemenea glicogen care este mai abundent în primul trimestru de sarcină, iar apoi scade treptat. Placenta conține și un mare număr de enzime necesare proceselor vitale ale gestației. Pînă în prezent s-au pus în evidență esteraze ca : lipaze, colinesteraze, fosfataze, nucleaze, glucozidaze (amilaza, hialuronidaza, insulinaza). amidaze (glutaminidaza, arginaza), peptidaze, oxidoreductaze, catalaze. Marele număr de enzime denotă o bogată activitate enzimatică indispensabilă metabolismelor care se petrec în acest organ într-un ritm intens și rapid în timpul sarcinii. Enzimele au un rol activ metabolic în aportul și transportul acizilor aminați de la mamă la făt.

La nivelul placentei se produc și sinteze de hormoni care fac placenta să fie o glandă endocrină temporară. Principala funcție a placentei rezidă însă în schimbul gazos (O_2, CO_2), și produse metabolice între circulația maternă și circulația fetală.

În funcție de rolul pe care îl are placenta în sindromul malformativ, *factorii etiologici* ce intervin în producerea malformațiilor se pot împărți în două categorii :

1. factori teratogeni cu acțiune diaplacentară ;
2. factori teratogeni cu acțiune mai directă, sau care sînt situați în placentă (deficit de albumine, intoxicație cu alcool și chinină).

În prima categorie putem încadra infecțiile virale cum sînt : rubeola, hepatita epidemică, rujeola, poliomielita, parotidita epidemică, gripa. Pe cale directă pot constitui factori teratogeni razele ionizante. În acest sens se amintește că terapia cu iod radioactiv în cazul hiper-

tireozei sau carcinomului tiroidei la mamă tulbură dezvoltarea tiroidei copilului a cărei afinitate pentru iod radioactiv este de 40—50 ori mai mare.

Un rol deosebit ca noxe teratogene îl joacă *medicamentele ;* în cazul acestora placenta are un rol electiv. Intră în discuţie în acest capitol aminopterina, citostaticele, dozele mari de estrogeni, dozele mari de insulină, antidiabeticele perorale, preparatele de tetraciclină care împiedică în special dezvoltarea sistemului osos, aspect subliniat cînd s-a analizat acţiunea medicamentelor. Mai amintim că în cazul hipertireozei, cînd se întîlnesc malformaţii ca anencefalia sau malformaţii cardiace, studiul placentei a pus în evidenţă o sărăcire în glicogen în aceste cazuri. Acest lucru a fost confirmat experimental de Riedel şi Buschemann.

În ultimul timp Hunter şi Howard au găsit la femei gestante în deciduă şi lichidul amniotic, *histerotonină,* care s-ar forma prin activitatea fermentativă a deciduei. Berger şi Baucek (1964) au dovedit pe cobai că placenta, prin ischemia uterului, produce două substanţe, din care una este responsabilă de producerea şocului, iar cealaltă are acţiune vasoconstrictoare mai ales asupra vaselor renale şi arterelor genitale. Nu greşim dacă considerăm că vom găsi în viitor substanţe active în placentă care au rol în embrio- şi organogeneza produsului de concepţie.

După cercetările de pînă acum nu există nici o îndoială că pe lîngă influenţe genetice ce duc la sindromul malformativ există şi numeroşi factori peristatici, în sensul interferenţelor biologice complexe ce există între patul oului şi trofoblast şi care la rîndul lor joacă un rol esenţial în dezvoltarea normală sau patologică a placentei, cu repercusiuni asupra dezvoltării produsului de concepţie.

Schimbările morfologice ale placentei, ombilicului şi membranelor pot influenţa în mod defavorabil dezvoltarea produsului de concepţie.

Cercetarea factorului placentar în cadrul malformaţiilor congenitale apare pe deplin justificat, pe de o parte graţie faptului că verigile lanţului patogenetic în cadrul sindromului malformativ sînt departe de a fi lămurite, bibliografia cercetată dînd date foarte contradictorii, iar pe de altă parte placenta privită în accepţiunea modernă apare, consecinţă a bogatului său echipament endocrin şi enzimatic, drept un adevărat organ mixt temporar ce face legătura între mamă şi făt, deci nu o simplă anexă embrionară tranzitorie, rolul său în diferite afecţiuni materno-fetale fiind din ce în ce mai mult dovedit în ultimul timp.

Pe baza analizelor cantitative şi histochimice, în placentă s-au pus în evidenţă lipide, acizi nucleici, aminoacizi şi mucopolizaharide. De asemenea are un bagaj enzimatic bogat indispensabil metabolismelor care se petrec în acest organ, într-un ritm intens şi rapid în timpul sarcinii, prin aportul şi transportul acizilor aminaţi, de la mamă la făt.

Placenta trebuie privită şi ca o glandă endocrină temporară care îndeplineşte funcţia de sintetizare a hormonilor steroizi, estrogeni şi progesteron. De asemenea placenta este permeabilă pentru anumite substanţe macromoleculare, hormoni şi în special substanţe toxice.

Schimbul gazos şi cel de produse metabolice între circulaţia maternă şi fetală sînt totdeauna separate una de alta.

O pondere ridicată în producerea malformaţiilor congenitale o deţine lipsa sau slaba irigare a placentei, fapt dovedit şi cercetat încă de la începutul secolului. Astfel în 1890 Bumm arată că arborele vilozitar prezintă un trunchi ieşit din placa corială, trunchi care se ramifică într-o serie de ramuri divergente ce se divid succesiv. Vilozităţile plutesc în spaţiul intervilos, iar unele dintre ele, numite crampon, se ataşează de placa bazală, realizîndu-se astfel o veritabilă unitate circulatorie independentă.

Formaţiunile vasculare cotiledonare au fost comparate ca aspect de Spanner în 1936 cu cel al candelabrelor antice. Vasele plecate de la nivelul plăcii coriale străbat placenta, pătrund sub placa bazală, se recurbează emiţînd o serie de ramuri ce irigă vilozităţile.

Diferitele teritorii ale placentei comunică între ele, dar partea arterială a plăcii coriale nu este simetrică în raport cu planul ce trece prin inserţia funiculară. Apare constant anastomoza între cele două artere ombilicale. De asemenea, o singură venă se alătură arterei. De la hilul placentar, arterele ombilicale dau trunchiuri de ordinul 1, care se divid în trunchiuri de ordinul 2, sinuoase, paralele cu suprafaţa placentei, care la rîndul lor se divid în trunchiuri de ordinul 3, numite şi artere cotiledonare sau ramuri primare. Frecvent această diviziune se face în unghi drept.

Dintre anomaliile de vascularizaţie placentară amintim *coriangioza* — o anomalie a capilarelor vilozitare. Interesante sînt anomaliile vaselor principale ale placentei fetale, care se pot reprezenta prin : anomalii de vascularizaţie a cordonului ombilical, cea mai frecventă prin lipsa arterei ombilicale, care determină de cele mai multe ori malformaţii ale extremităţilor.

Luînd în considerare importanţa pe care o au sistemul circulator şi trofoblastul vilozitar în menţinerea şi dezvoltarea produsului de concepţie, am urmărit devierile patologice ale angioarhitectonicii placentare, în scopul elucidării unor aspecte patogenice ale sindromului malformativ.

Dat fiind rolul complex al placentei, tulburările angioarhitectonice şi histologice pot avea repercusiuni asupra produsului, înscriindu-se eventual în lanţul etiopatogenic al apariţiei malformaţiilor congenitale.

Din datele culese de noi am ajuns la concluzia că circa 1,5—1,8% din naşteri prezintă *leziuni ale placentei însoţite de malformaţii congenitale.*

Se constată lipsa unor trunchiuri vasculare, existenţa unor zone vasculare excluse, lipsa ramurilor de ordinul 2 şi 3 şi în plus arteriopatii degenerative (fig. 65, 66, 67).

Microscopic se evidenţiază prezenţa de infarcte adevărate, existenţa unor tromboze interviloase şi a unor necroze ischemice ale ţesutului placentar (fig. 68).

Corelînd modificările placentare decelate cu factorii etiologici incriminaţi de unele dintre aceste anomalii de dezvoltare cum ar fi : mediul toxic, în special cel cu solvenţi organici, sau existenţa în antecedentele

gravidelor a unor viroze cu febră ridicată și stare generală alterată, putem face legătură în sensul că acești agenți ar putea produce leziuni vasculare placentare care duc la reducerea aportului de oxigen și material nutritiv embrionului, determinînd pe de o parte apariția unei hipoxii compensate sau decompensate, iar pe de altă parte deficiențe

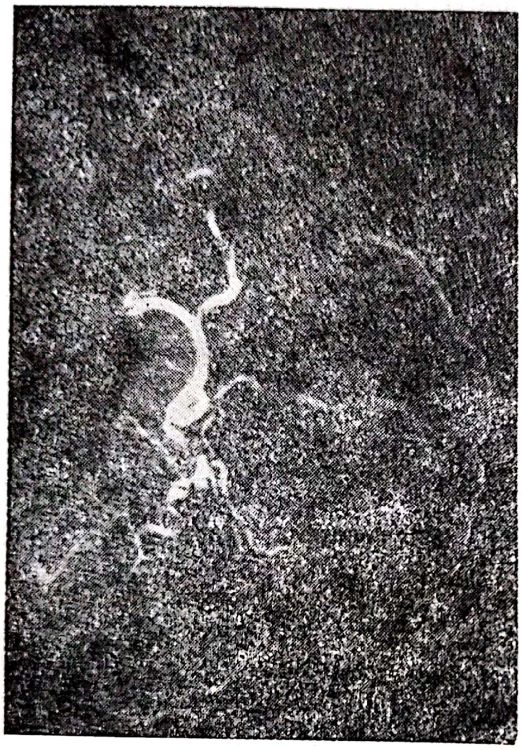


Fig. 65 — Placentografie ce evidențiază zone vasculare excluse.

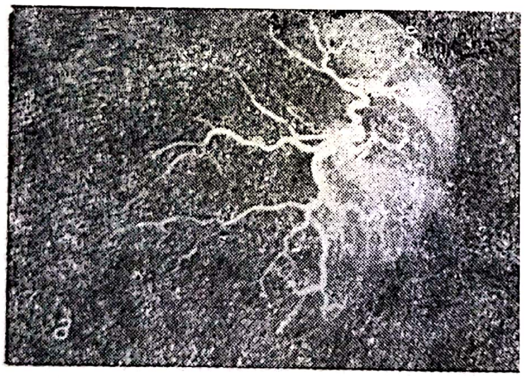




Fig. 66 — Anomalii de formă (a) și vasculare (b) ale placentei.

în transferul diferitelor substanțe, cu repercusiuni asupra metabolismului embrionar și fetal, putînd duce la producerea unor malformații congenitale.

Scăderea mucopolizaharidelor indică tulburări metabolice ale placentei privind procesele anaerobe. Chiar și în cazul în care am găsit tulburări disgravidice, au existat la malformați aspecte patologice angioarhitectonice și histologice.

Avînd în vedere rolul complex al factorului vascular în dezvoltarea produsului de concepție, considerăm că leziunile angioarhitecto-

nicii placentare revelate de noi, sugerează existenţa unei corelaţii între deficitul circulator şi apariţia malformaţiilor.

Tot în acest context menţionăm că în literatura de specialitate se arată că dacă placenta se situează în cornul uterin sau în poziţiile laterale, are loc o hipogenezie relativă a placentei în sensul creşterii minime în grosime. O asemenea hipogenezie o întîlnim de obicei în graviditatea ectopică. Este descrisă în literatură prezenţa hipogeneziei placentare în sindromul E d w a r d s care are la bază o tulburare a autosomilor din grupa E (autosomul 17—18 în sensul unei trisomii). Simptomele importante ale acestui sindrom sînt : poziţia joasă a urechilor, micrognaţie, anomalii ale ochilor, anomalii ale inimii, stern scurt, abdomen lung, bazin îngust, anomalii ale mîinilor.

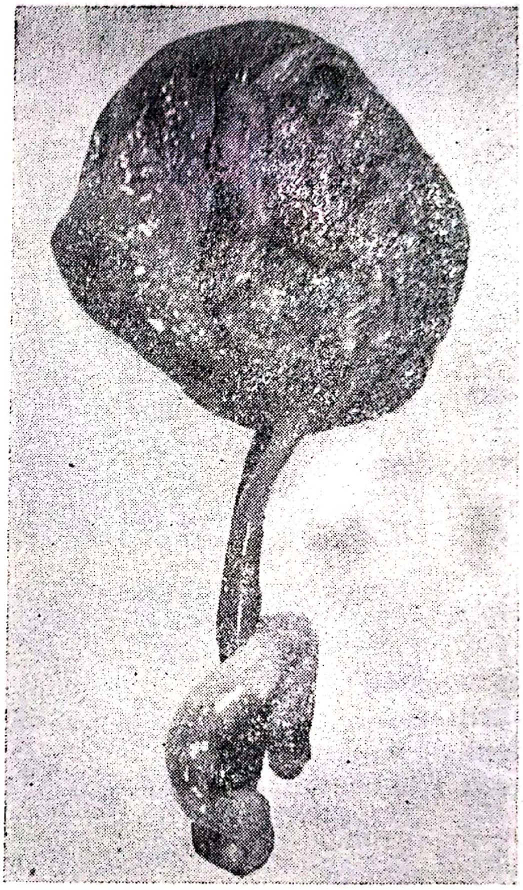
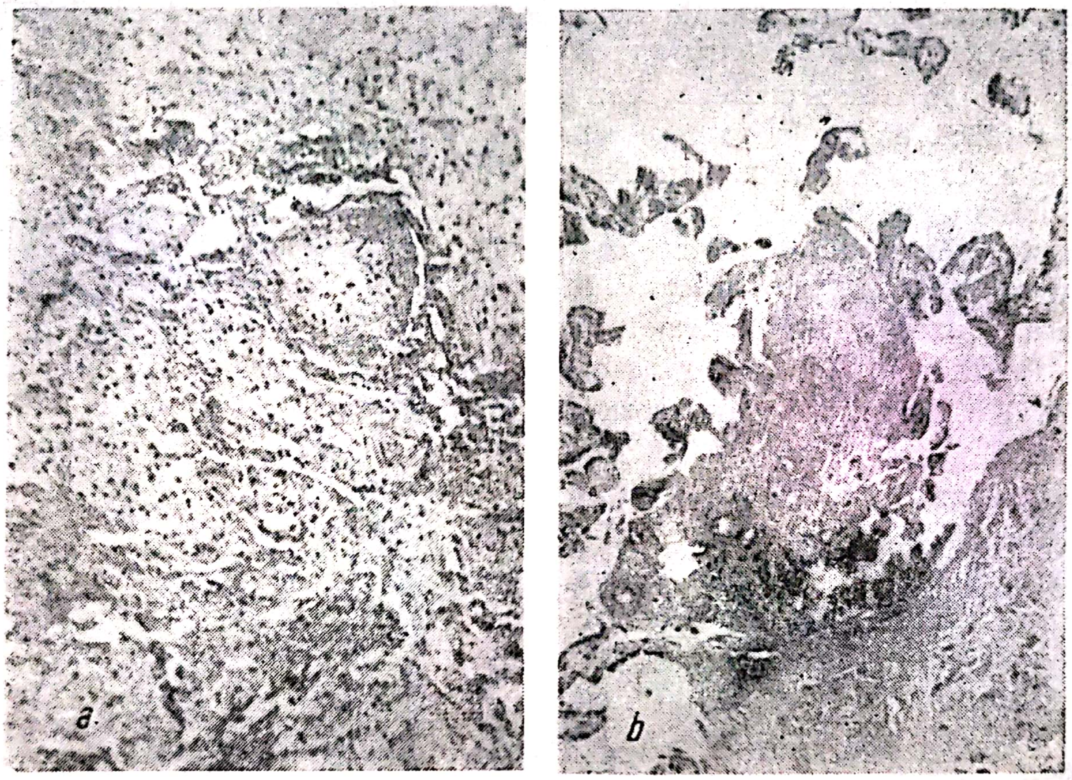


Fig. 67 — Anomalie de conformaţie a cordonului ombilical.

Dacă tulburarea balanţei genomului (trisomie) nu devine un simptom citologic de acompaniere, ci este cauza sindromului atunci am putea presupune că hipogeneza placentei şi chiar a genezei arterei ombilicale ar fi condiţionate de tulburarea echilibrului genomului. Dar există în schimb şi posibilitatea inversă ca o hipogeneză placentară, prin acţiunea factorilor peristatici să favorizeze apariţia de malformaţii.

O altă anomalie de formă a placentei este placenta circumvalată întîlnită în 1,7% din naşteri, placenta succenturiata întîlnită în 0,7% şi placenta membranacee întîlnită în 0,03%. Aceste anomalii se consideră a fi datorite migrării inserţiei placentare spre locul cu vascularizaţie mai convenabilă. Datele din literatură arată că între anomaliile de formă ale placentei şi malformaţiile congenitale nu se poate face o corelaţie netă.

Dintre anomaliile de vascularizaţie placentare, în special ale părţii fetale, amintim corioangioza care este etichetată ca o anomalie a capilarelor vilozitare. Acesta poate interesa numai o parte din placentă, formarea ei este necunoscută şi nu avem date concludente pentru a o corela cu sindromul malformativ. Cu toate acestea trebuie să amintim că există corioangioame placentare de aspect tumoral ce pot fi corelate cu hemangioamele multiple ale copilului, aceasta ne explică baza de formare genetică a lor.



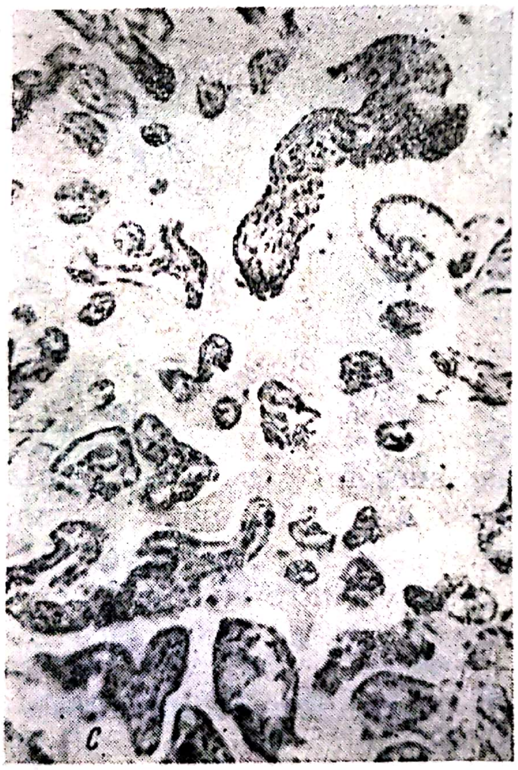


Fig. 68 — Modificări histopatologice intîlnite în placentele provenite de la feţi malformaţi :
a — Necroze ischemice. *b* — Infarcte placentare. *c* — Modificări vasculare degenerative

Interesante sînt anomaliile vaselor principale ale placentei fetale, care pot consta în lipsa sau nedezvoltarea vascularizaţiei vilozitare. Aceste constatări sînt caracteristice în avorturile care se întîlnesc în special în graviditatea cu molă. Ouăle avortate se caracterizează prin

anomalii de dezvoltare atît la nivelul embrioblastului cît și al trofoblastului.

Trebuie să subliniem că aceste avorturi se produc în 75% din cazuri în luna a II-a, aproape în totalitate în luna a III-a și în totalitate pînă în luna a V-a (M e y).

Corelația cauzală genetică între dezvoltarea patologică a placentei și embrionului în cadrul molelor nu este încă cunoscută. Cert este că există o tulburare a tuturor părților componente ale blastocitului din care rezultă o dezvoltare malformativă a embrionului.

Unele cercetări ne arată că influențele externe joacă un rol important în favorizarea molelor hidatiforme. Același lucru îl putem spune și despre influența vîrstelor înaintate ale părinților, în special după 40 de ani. Deoarece un procent foarte mare din embrionii molelor hidatiforme sînt malformați, ne explicăm și confirmăm în același timp corelația genetică în asociere cu factorii externi în producerea sindromului malformativ.

Cele mai frecvente anomalii ale cordonului ombilical sînt *anomaliile de inserție.* După cercetările lui K r o n e pe 5 211 cazuri la care găsește inserție centrală a cordonului în 25% din cazuri, inserție paracentrală în 43% din cazuri, inserție excentrică în 21% din cazuri, marginală 10% și velamentoasă 1% din cazuri. După W e i d l inserția velamentoasă se întîlnește între 0,2—0,9% din cazuri.

K r o n e a cercetat corelațiile anomaliilor de inserție ale cordonului ombilical cu malformațiile copilului, constatînd următoarele : inserția centrală și ușor excentrică a cordonului ombilical se întîlnește la nașterile normale de două ori mai frecvent decît la nașterile cu malformații. Inserția marginală și velamentoasă se întîlnește de 5 ori mai frecvent la nașterile cu malformații decît la nașterile normale (33% respectiv 6%).

Anomaliile de vascularizație ale cordonului ombilical pot fi de formă discretă în sensul transformărilor varicoase, defecte ale mediei sau anevrisme ale venei ombilicale, sau defecte ale mediei arterelor ombilicale. Cea mai frecventă anomalie de vascularizație a cordonului ombilical este lipsa arterei ombilicale. Această anomalie care interesează în egală măsură ambele artere este cunoscută încă de V e s a l i u s și a fost descrisă amănunțit în 1812 de M e c k e l.

Datele referitoare la *lipsa arterei ombilicale* raportată la numărul total de nașteri oscilează între 0,2% (L e m o s k i și M e d o v y), 0,5% (T h o m a s, 1963), 0,75% (L i t t l e) și 1,1% (B o u r n e și B e n i s r a s c h e din Lyon).

B o u r n e și B e n i r a s c h e, pe 113 cazuri cu lipsa arterei ombilicale, au raportat această anomalie la inserția cordonului și structura placentei. Ei au găsit în 29% inserție velamentoasă și anomalii de structură a placentei. În cazul lipsei arterei ombilicale predomină la făt malformațiile multiple.

În cazul lipsei arterei ombilicale s-au putut descrie pînă la 50 tipuri de malformații congenitale. Cele mai frecvente malformații sînt ale extremităților. Un interes deosebit pare a avea corelarea lipsei arterei

ombilicale cu sindromul de dismelie (D u m m, K a j i i, T h o m a s, 1963) și sindromul de trisomie E d w a r d s (G e r m a n, H e c t, H e i n r i c h s, A l l e n, L e o n s k i, M e d o v y, L e w i s, S e k i și S t r a u s s, U c h i d a).

În 19% din cazurile lui B o u r n e și colaboratorii, malformațiile erau combinate cu hidramnios. Deseori se întîlnește lipsa arterei ombilicale în nașterile premature sau nașteri cu feți morți. Dintre copiii cu lipsa arterei ombilicale numai 30% se dezvoltă normal și supraviețuiesc perioadei neonatale.

Rolul membranelor în sindromul malformativ este cunoscut. Tulburările de poziție a membranelor pot interesa suprafața internă sau externă. Spre exterior pot persista vilozitățile coriale (placenta membranacee), în unele cazuri pot persista resturi ale epiteliului endodermic respectiv ale marginii reticulate (benzi S i m o n a r t) : de la nivelul acestor benzi se produc tulburări în desfășurarea amniosului. Benzile amniotice pot înconjura diferite părți ale fătului ducînd la amputații ale extremităților care se consideră drept consecințe mecanice secundare.

Tulburările hidramniale sînt de multe ori corelate cu malformațiile congenitale. În caz de hidramnios, malformațiile congenitale se întîlnesc într-un procent de 47%. H a r r i s și B a r r au găsit malformații congenitale la sarcinile cu hidramnios în 43% și 8,7% în sarcinile gemelare. Riscul malformațiilor în cazurile cu hidramnios este 1/3. Riscul malformațiilor în cazurile cu feți morți cu hidramnios este 1/2. Dintre tipurile de malformații domină anencefalia 64,3% cu predominanța sexului feminin 2/1. Relația cauzală dintre hidramnios și malformații constă în aceea că la anumite tipuri de malformații (anencefalia, atrezia esofagului și a tractului intestinal), este deranjată resorbția enterală a lichidului amniotic, fiind întreruptă parțial circulația acestuia. În aceste cazuri hidramniosul ar fi o urmare a malformațiilor.

Cercetările lui H a r r i s și B a r r nu arată nici o relație a hidramniosului cu vîrsta și paritatea mamei. În anamneza mamelor se întîlnesc mai des hiperemeza și diabetul. În cazurile de hidramnios se pot întîlni malformații congenitale.

Oligoamnios (B l a n c) este corelat des cu malformații ale tractului urogenital. În aceste cazuri cantitatea mică de lichid amniotic este urmarea tulburării producerii și eliminării urinii de către făt (B r i e r r e). Alte cauze ale oligoamniosului ar fi resorbția lichidului în cazul morții fetale, sau pierderea cronică a lichidului amniotic (fisura vezicală).

Am încercat în prezentul capitol să analizăm în ce măsură influențează dezvoltarea anexelor fetale pe cea a embrionului. Dintre numeroase tulburări ale anexelor fetale următoarele se pot corela cu tulburări în dezvoltarea embrionară :

1. hipogeneza marcată a placentei ;

2. inhibarea vascularizației vilozitare în sensul formării molei embrionare ;

3. anomalii de inserție a cordonului ombilical, a placentei, îndeosebi inserția marginată și velamentoasă ;

4. lipsa unei artere ombilicale ;

5. tulburări în desfăşurarea amniosului ;
6. hidramniosul ;
7. oligoamniosul ;
8. alte tulburări de vascularizaţie a placentei ;
9. insuficienţa patului oului.

Dintre toate acestea cea mai mare importanţă o are lipsa arterei ombilicale. Din datele cunoscute se poate afirma că fiecare al şaselea caz de malformaţie poate fi corelat cu lipsa arterei ombilicale. Trebuie să subliniem că un rol deosebit pentru dezvoltarea embrionară îl joacă raporturile dintre vascularizaţia patului oului şi vascularizaţia primitivă a mezodermului extraembrionar.

Pentru producerea malformaţiilor congenitale trebuie luate în considerare şi tulburările condiţionate peristatic, umoral, în timpul migrării oului prin trompă.

Corelaţia dintre grupele sanguine AB0 şi malformaţiile congenitale

Relaţii între susceptibilitatea la anumite afecţiuni şi apartenenţa la unele grupe sanguine au fost semnalate pentru prima dată în jurul anului 1920. De atunci, numeroase criterii au fost utilizate pentru a demonstra sau infirma această relaţie. Astfel, cercetări statistice bine conduse din punct de vedere metodologic şi serios fundamentate, au permis ipoteza unor relaţii cauzale precum ar fi : neoplasmul de stomac şi grupul sanguin A_2 (1953).

Aceste cercetări s-au extins foarte mult în ultimul timp ajungîndu-se să se facă corelaţii între sterilitate, mortinatalitate şi avorturi cu grupele sanguine.

Biochimia grupelor sanguine (Morgan) a făcut să avanseze şi mai mult aceste cercetări prin studii asupra antigenelor mucopolizaharidice ABH. Aceste antigene de suprafaţă conţin galactoză, care are un rol important în homeostazie. Nu rămîne decît să se demonstreze în ce condiţii interferează.

Burnett arată acţiunea de inducţie morfologică a substanţelor de grup sanguin. Aceste date extind cercetările privind distribuţia grupelor sanguine şi în domeniul malformaţiilor congenitale. Se susţine de unii autori o dispoziţie particulară a grupelor sanguine în sindromul Down.

Cercetări interesante în acest domeniu au făcut şi autori români ca : Tilia, Wexler, N. Niculescu, T. Schwartzenberg de la Clinica chirurgie infantilă şi ortopedie I.M.F. Iaşi. Aceşti autori studiază distribuţia grupelor sanguine şi a factorului Rh în malformaţiile congenitale.

Autorii ajung la concluzia că există o creştere a frecvenţei susceptibilităţii indivizilor de grup sanguin 0 în realizarea unor malformaţii congenitale. Ei arată că în aceste cazuri cel mai afectat sex este cel feminin. Iar în malformaţiile congenitale multiple se constată o

creştere a susceptibilităţii grupei A şi mai ales la fătul de sex masculin.

Într-un studiu efectuat de noi pe un număr de 62 de cazuri de malformaţii congenitale (18 malformaţii ale sistemului nervos ; anencefalie, hidrocefalie, spina bifida cu mielomeningocel ; 44 malformaţii ale membrelor superioare şi inferioare) am căutat să vedem care este corelaţia dintre aceste malformaţii şi grupele sanguine. În urma acestor cercetări s-a desprins faptul că malformaţiile congenitale ale sistemului nervos central au putut fi corelate cel mai frecvent cu grupa sanguină A_2. Malformaţiile congenitale ale membrelor superioare şi inferioare au fost întîlnite în număr mai mare în grupul sanguin 0 (I) urmat imediat de grupul sanguin A_2. Se remarcă deci o variabilitate a distribuţiei grupelor sanguine la cazurile cercetate cu malformaţii ale sistemului nervos central şi ale membrelor superioare şi inferioare. Se remarcă de asemenea variabilitate şi în funcţie de tipul malformaţiei.

Explicaţia ar putea fi dată în sensul ipotezei lui G e d a şi anume că ar exista un factor de susceptibilitate la malformaţii la făt, factor care ar putea fi corelat şi cu grupele sanguine. Pe baza datelor din literatură cît şi din studiul nostru sîntem de părere că în determinarea malformaţiilor congenitale apartenenţa de grup sanguin poate constitui un factor de susceptibilitate.

Cauze complexe

După datele existente în literatura de specialitate pînă la ora actuală în privinţa etiopatogeniei malformaţiilor congenitale cît şi după experienţa noastră de aproape 15 ani în această direcţie, pare a se contura părerea că în producerea unei malformaţii congenitale intervine un spectru de factori care se influenţează şi se condiţionează reciproc.

În ultimii ani, prin cercetări biochimice a fost posibil să se clarifice bazele fizico-chimice ale interrelaţiilor complicate dintre genotip şi ambianţa intrauterină (P. K a r l s o n, D e g e n h a r d). Sursa de energie pentru reacţiile de dezvoltare este reprezentată de adenozintrifosfat a cărui dependenţă faţă de metabolismul oxidativ explică riscurile teratogenetice ale anoxiei. Determinarea tisulară se realizează sub influenţa inductoare condiţionată de structura nucleoproteidelor (T e d e m a n n, J a m a d a), care la rîndul lor îşi desfăşoară acţiunea prin intermediul sintezei enzimatice. Depozitul informaţiei genetice este reprezentat de acidul dezoxiribonucleic cromozomial, a cărui structură helicoidală sub forma unei spirale duble opuse a fost descrisă de W a t s o n şi C r i c k.

Asemănarea ce există între malformaţiile endo- şi exogene arată însă în acelaşi timp că este adesea dificil sau chiar imposibil de a le diferenţia din punct de vedere patogenic pentru fiecare caz în parte. Aceasta este cu atît mai valabil cu cît pe baza unor noi achiziţii ale geneticii umane trebuie să presupunem chiar că există un prag de susceptibilitate pentru tulburări peristatice cu condiţionarea genetică (H. A. K r o n e) şi că influenţa peristazei poate avea rol de fenomen de amorsare pentru manifestarea unei variante genetice în minus cu penetraţie slabă.

Dată fiind complexitatea aspectelor teratogene, cercetarea modernă în patologia prenatală prezintă foarte multe metode şi direcţii, dintre care vom cita doar cîteva, corelîndu-le cu unele mecanisme privind etiopatogenia malformaţiilor congenitale.

Metoda statistică se dezvoltă deosebit de viguros din cauza importanţei pe care o are în stabilirea incidenţei şi analizei factorilor etiologici, precum şi a măsurilor profilactice ce s-ar putea deduce. Dificultăţile pe care le întîmpină cercetările statistice constau în faptul că numai o parte din malformaţii sînt constatabile la naştere sau în viaţa postnatală, că şi mai puţine cazuri pot fi urmărite în timpul dezvoltării prenatale, ceea ce presupune studiul sistematic al embrionilor şi al feţilor umani, preocupare care este abia la începutul dezvoltării. De asemenea, procentul relativ mic al malformaţiilor implică operări de eşantioane foarte mari, pentru a putea obţine semnificaţia statistică (nemaivorbind de frecventa incertitudine a datelor obţinute).

Abordarea studiului statistic al malformaţiilor se poate face pe două căi principale : studiul descriptiv şi studiul analitic. Studiul descriptiv are drept scop stabilirea caracteristicilor la care cazurile de malformaţii dintr-o colectivitate prezintă diferenţe faţă de normal. Studiul analitic serveşte testării ipotezelor teratogenetice, comparînd o colectivitate martor cu una care a suferit influenţa unei noxe presupus teratogene. Acest studiu se foloseşte, fie de metoda retrospectivă, fie de cea prospectivă. Prima metodă urmăreşte factori din trecut, despre care se poate presupune că joacă un rol în geneza malformaţiilor. A doua metodă urmăreşte descendenţii a două colectivităţi, dintre care una a suferit acţiunea unei noxe (de pildă o epidemie, viroză etc.).

Există unele surse de variaţii statistice, care intervin în incidenţa malformaţiilor, ca de pildă, vîrsta mamei, anotimpul, variaţii geografice, situaţia socială etc. Ca aspecte interesante din acest punct de vedere putem cita frecvenţa anencefaliei în anumite regiuni din Scoţia (Dundee), frecvenţa aproape identică a unor malformaţii la popoare cu factori diferiţi de mediu şi mod de viaţă (Japonia, Europa).

Pe lingă metoda statistică, în patologia prenatală se aplică cu succes atît *metoda anatomo-clinică,* cît şi cercetarea genezei malformaţiilor, respectiv proceselor patologice prenatale, din punct de vedere al *patologiei comparate.* O deosebită dezvoltare a luat în cercetarea modernă a patologiei prenatale embriologia experimentală.

Succesele strălucite realizate în ultimele decenii în înţelegerea sintezei proteinelor prin interrelaţiile nucleocitoplasmatice, a rolului acizilor nucleici nucleari şi citoplasmatici în acest proces, înţelegerea din ce în ce mai profundă a codului genetic au făcut accesibilă astăzi, în contururi destul de bine lămurite, imaginea funcţională a apariţiei proteinelor organospecifice în celula embrionară. Este de la sine înţeles că orice perturbare în diferitele verigi ale acestui proces poate duce la fenomenele patologiei pre- şi postnatale.

Metodele de cercetare genetică în teratologie cuprind astăzi studiul codificării, al posibilităţilor de alterare a sintezei proteinelor prin modificări genetice (alterarea informaţiei, pătrunderea unor informaţii străine în celule), al influenţei factorilor exo- şi endogeni asupra codului de informaţie genetică.

Atrag atenţia în mod deosebit cercetările asupra relaţiilor nucleo-citoplasmatice, asupra influenţării genomului de către mediul citoplasmatic, asupra diferenţierii nucleilor, care au lămurit o serie de aspecte ale mecanismelor prin care interrelaţiile nucleocitoplasmatice determină diferenţierea normală şi patologică, precum şi asupra mecanismelor ce duc la degenerescenţa şi necroza unor celule embrionare.

Cercetările de biologie moleculară şi genetică modernă, amintite mai sus, reprezintă un succes deosebit, poate cel mai mare în biologia contemporană. Totuşi, diferenţierea ontogenetică comportă şi alte aspecte importante asupra cărora informaţia noastră a rămas mult în urmă. Ne gîndim aici la problema regionalizării şi în special la morfogeneza propriu-zisă.

Moleculele specifice sintetizate trebuie asamblate, pentru a da naştere la structuri de ordin supramolecular (fibrile, membrane etc.). Celulele purtătoare de proteine histo- sau organospecifice trebuie să se asocieze într-un anumit fel. Aceste mase de celule asociate trebuie să se modeleze, să dea naştere formei propriu-zise. Cunoştinţele noastre despre aceste procese esenţiale în morfogeneză sînt încă foarte lacunare. Concepţia materialistă a cîmpurilor morfogenetice a gradienţilor, fenomenele de organizare şi reorganizare a acestor cîmpuri ce stau la baza morfogenezei propriu-zise, reprezentînd esenţa proceselor epigenetice — bazată pe fondul genetic — sînt domenii puţin cunoscute, atît în ontogeneza normală, cît şi în cea patologică.

În teratologia experimentală joacă un rol important *metoda mutantelor şi fenocopiilor.* Un interes deosebit prezintă aici, de exemplu, cercetările asupra unor malformaţii transmisibile ereditar, ce interesează regiunea caudală la păsări şi şoareci. La păsări, Dunn, Landauer şi Zwilling au descris o malformaţie a regiunii caudale, ce constă dintr-o torsiune sau oblicitate sau chiar absenţa totală a regiunii *(rumplessness).* Defecţiunea apare sub forma dominantă sau recesivă. În privinţa fenogenezei acestei malformaţii, se constată că la embrionii liniei dominante, o zonă de degenerescenţă celulară „normală" descrisă de Zwilling în regiunea butonului caudal apare mai precoce şi este mult lărgită. La embrionii liniei recesive, degenerescenţa masivă a regiunii caudale apare ceva mai tardiv. Landauer a reuşit să reproducă fenotipul malformaţiei, injectînd în ou insulină, în primele 2 zile de incubaţie. Nicotinamida sau acidul piruvic (antagonişti ai insulinei în metabolismul glucidic) anulează efectul teratogen al insulinei. Subliniem, în această ordine de idei, importanţa metodei fenocopiilor, adică a reproducerii malformaţiilor ereditare prin acţiunea unor agenţi exogeni. Aceste fenocopii, obţinute cu ajutorul unor agenţi cu acţiune cunoscută în fiziologia celulară, reprezintă un mijloc preţios în analiza modului de acţiune şi a factorilor ereditari. De asemenea, studiul posibilităţilor de „terapeutică" a fenocopiilor deschide perspective, atît în cunoaşterea mecanismelor teratogenetice, cît şi în privinţa intervenţiei în aceste mecanisme.

Malformaţii analoge celor amintite au fost descrise şi la şoareci (Dunn, Glücksohn-Schönheimer), observîndu-se circa 12 mutante ale coloanei vertebrale caudale, cu scurtarea sau lipsa totală a cozii. Şi aici, fenogeneza malformaţiei are la bază apariţia unor puter-

nice degenerescențe în regiunea caudală. Impresionează deci faptul că factori endogeni genetici sau inducători de fenocopii își manifestă morfologic acțiunea lor teratogenă inițial prin lărgirea unor zone fiziologice de degenerescențe.

Nu mai puțin importante sînt metodele, care cercetează perturbarea *interrelațiilor dintre celule, țesuturi sau primordii de organe.* Nu vom insista asupra fenomenului de inducție primară și asupra tulburărilor lui, ci ne vom limita la unele aspecte ale interrelațiilor dintre țesuturi, care joacă un rol important în morfogeneza normală și patologică.

Din datele experimentale privind analiza dezvoltării membrelor la embrionul de găină, se știe astăzi că elaborarea succesivă a părților lor depinde de o interacțiune inductivă dintre ectoderm și mezoderm. Creșterea și formarea continuă a structurilor mai distale ale extremității se datorește influenței exercitate asupra mezodermului de către ectoderm, în special de către creasta ectodermală. Totuși, creasta nu este o structură independentă, ci are nevoie de contribuția mezodermului pentru existența și activitatea sa continuă.

Prima analiză experimentală a acestor probleme a fost făcută de Saunders (1948), care a arătat rolul crestei ectodermale în diferențierea părților membrului la embrionul de găină. Extirparea crestei a dus la oprirea diferențierii piciorului. Examenul unei mutante amelice (fără aripi) (Waters și Baywaters) arată că anomalia se produce, în aceste condiții, la fel cu cea obținută de Saunders pe cale microchirurgicală. S-au descris, de asemenea (Milaire), fenomene de reducere a capacității funcționale în creasta apicală a piciorului unei mutante sindactilice la șoarece. Sindactilia este pusă pe seama reducerii efectelor activatoare sau inductoare pe care creasta ectodermală le exercită asupra mezenchimului subiacent. Tehnicile de separare și recombinare a ectodermului și mezodermului (cu ajutorul tripsinei, versenului etc.) au creat posibilitatea de extindere a analizei. Mezodermul unui singur membru, de pildă, înzestrat cu două creste ectodermale, a dezvoltat două structuri distale (Zwilling). Interdependența bilaterală dintre factorii ecto- și mezodermici a fost demonstrată, printre altele, prin experiențele de recombinare a unor creste ectodermale genetic normale cu mezenchimul unei mutante polidactilice sau amelice.

În experiențe proprii, am obținut fenocopia sindactiliei la embrionul de găină prin introducerea de verde Janus în lichidul amniotic, la $6^1/_2$ zile de incubație, intoxicînd pe această cale creasta epitelială a mugurilor membrului.

Este evident că factorii de coordonare și integrare a organismului viu, îndeosebi factorii *endocrini și neuroendocrini* joacă un rol important în ontogeneza normală și patologică. În acest domeniu de cercetare, un aport deosebit aparține școlii românești de endocrinologie (C. I. Parhon, Șt. Milcu). Lucrările acestei școli, precum și cercetările lui Wolf și alții au elucidat o serie de aspecte importante ale rolului factorilor endocrini și neuroendocrini în teratogeneză.

O importantă direcție de cercetare este și *studiul relațiilor materno-fetale în patologia prenatală.* Cea mai importantă cale de acces spre

embrionul mamiferelor (placentatelor) este cea sanguină, transplacentară. Trebuie să ținem însă seama de condițiile prezente în cele mai tinere stadii de dezvoltare, cînd placenta nu s-a dezvoltat încă și cînd blastocistul, înainte și scurt timp după implantarea în mucoasa uterină, este accesibil difuziunii directe a diferitelor substanțe. De asemenea, nu trebuie pierdută din vedere posibilitatea unei difuziuni directe prin peretele veziculei coriale și prin peretele amniosului. Amintim că la iepuri și la cobai sacul vitelin absoarbe din lumenul uterului proteine și anticorpi materni.

În ceea ce privește permeabilitatea placentară, trebuie menționat că primatele, iepurele și șobolanul prezintă placentele cele mai apropiate de tipul placentar uman. Experimentarea la placentate, trebuie să țină seamă nu numai de tipul placentei animalului de experiență, ci și de factorii chimici, fizici, biologici ce determină transferul transplacentar. Are importanță și eventuala acumulare a unor substanțe în placentă sau în alte anexe embrionare, modificarea transferului placentar sub acțiunea unor factori exogeni, rolul celulelor Hofbauer în legătura dintre organismul matern și cel embrionar.

Acțiunea factorilor teratogeni se realizează — în cazul mamiferelor — prin intermediul organismului matern. Acest aspect al problemei se studiază, printre altele, cu metoda „mamei adoptive", adică prin grefarea ovarelor, ovulelor nefecundate sau fecundate, blastocistului, într-un nou organism-gazdă. Această metodă a permis, de pildă, constatarea că iradierea organismului matern cu raze X are o acțiune teratogenă numai dacă germenul se dezvoltă în continuare în organismul iradiat. Grefînd blastocistul — la scurt timp după iradiere — într-un organism neiradiat, se poate evita acțiunea teratogenă a radiației. Același lucru s-a putut constata și în privința acțiunii teratogene a supraîncălzirii organismului matern. Influența „mamei adoptive" poate fi constatată chiar în cazul unor caracteristici genetic determinate. Așa, de pildă, la șoarecii galbeni, la care homozigoția este letală, transplantarea ovulului homozigot într-un organism matern heterozigot duce la prelungirea vieții embrionului. Un alt exemplu caracteristic este modificarea numărului vertebrelor lombare, la anumite linii (inbred) la șoareci, prin grefare, într-un organism matern adoptiv, prezentînd o mutație a numărului de vertebre lombare. Reiese clar că influența mediului matern poate modifica „fondul genetic".

Un alt aspect important al relațiilor maternofetale îl constituie transferul de imunitate de la mamă la embrion. Pinocitoza (fenomen celular care arată că celula vie poate capta proteine nedescompuse) joacă un rol însemnat în transferul anticorpilor de la mamă la embrion.

Studiul aspectelor imunologice ocupă, de asemenea, un loc important în cercetarea ontogenezei normale și patologice. Amintim doar problemele legate de incompatibilitatea de tip Rh, ABO etc., precum și posibilitatea acțiunii patogene a autoanticorpilor dezvoltați în organismul matern. Trebuie accentuat că imunizarea organismului matern se poate produce nu numai de sîngele embrionar și de vilozități coriale, ci și prin acțiunea unor alte proteine de origine embrionară, ajunse în contact cu aparatul generator de anticorpi al organismului matern. Embrionul pote fi, de fapt, considerat — din punct de vedere imunologic —

un fel de intermediar între auto- și homeogrefe. Faptul că, în condițiile experimentale la animale, imunizarea organismului matern cu hematiile tatălui poate duce la făt la dezvoltarea unui sindrom de tipul eritroblastozei deschide interesante perspective cercetării relațiilor materno-fetale sau chiar fetoparentale.

Abordarea pe cale experimentală a acestor probleme de relații imunologice dintre embrion și mediul său direct include și cercetările asupra acțiunii unor grefe sau extirpări de organe (pe membrana corio-alantoidă a embrionului de găină, respectiv din organismul matern) asupra organelor — de obicei omoloage — ale organismului embrionar (Murphy, Dantschakoff, Willier, Pomerat, Simonsen, Ebert, Weiss, Viazov etc.).

Deși la embrionul uman calea de acces sanguină și transplacentară a eventualelor noxe este cea principală, în experimentare sînt importante și metodele care permit aducerea directă a substanțelor studiate spre anumite primordii. Experiențele de testare trebuie deci să se folosească, fie de metoda de ofertă generală, care permite evidențierea electivității substanței pentru un primordiu sau a primordiului față de substanță, fie de oferta localizată într-o anumită parte a embrionului ca, de exemplu, injecții interstițiale, intraependimare etc.

Un loc deosebit în testarea acțiunii noxelor exogene asupra organismului embrionar îl ocupă *metodele de cultivare pe medii vii sau artificiale a embrionilor tineri,* a unor organe sau țesuturi embrionare. Modificînd compoziția mediului, se poate studia efectul diferiților factori metabolici asupra dezvoltării embrionului, se poate analiza înlănțuirea proceselor biochimice care stau la baza procesului ontogenetic.

Metoda cultivării permite, de asemenea, urmărirea dinamică, morfologică și biochimică a proceselor precoce de dezvoltare normală și patologică, contribuind la cunoașterea fenogenezei precoce a malformațiilor sau a altor procese disontogenetice. Pe lîngă aceasta, cu ajutorul metodelor cultivării pe medii, se pot studia (în special la embrionul de găină) efectele unor acțiuni și intervenții locale asupra proceselor normale și patologice de diferențiere, creștere, regenerare etc.

De asemenea, cercetarea degenerescențelor și necrozelor celulare în ontogeneză are o importanță deosebită. Glücksmann și Saunders au atras atenția asupra importanței unor zone degenerative sau necrotice ce apar în timpul morfogenezei embrionare normale. Aceste degenerescențe „fiziologice“ contribuie la realizarea unor procese morfogenetice, apar în locuri și momente importante din punct de vedere al acestora și modelează forma unor organe (de pildă contururile membrelor la embrionul de pasăre). Pe de altă parte, s-a atras atenția asupra faptului că degenerescența excesivă sau insuficientă poate duce la malformații (de pildă polidactilie sau persistența ductului arterial).

Cunoașterea zonelor de degenerescență „fiziologică“ la embrionii animalelor de laborator și la om are o deosebită importanță, deoarece s-a constatat (Töndury, Wilson, Murakami etc.) că efectul primar al multor agenți teratogeni exogeni (radiații, infecții virotice, hipoxie, unele substanțe chimice) se manifestă prin degenerescențe și necroze celulare. Or, analiza fazelor primare ale genezei malformațiilor

(urmărirea fenogenezei lor), precum și testarea acțiunii eventual teratogene a unor agenți exogeni (problemă deosebit de actuală) nu este posibilă fără cunoașterea „hărții“ degenerescențelor fiziologice, existînd altfel pericolul de a confunda fiziologicul cu patologicul provocat.

Școala de la Timișoara, condusă de acad. M e n k e s a efectuat cercetări privind zonele degenerative fiziologice la embrionii de șoarece, șobolani, iepure și om, în perioada de organogeneză, pentru a putea obține date comparabile. Din observațiile efectuate au reieșit unele concluzii generale : la toate speciile examinate apar în ontogeneza embrionară zone degenerative, cu aspect morfologic stereotipic (hipercromatoza membranei nucleare, picnoză, dezintegrarea eozinofilă a citoplasmei). Trebuie menționat că uneori, în zonele de degenerescență, apare o reacție macrofagică puternică ; degenerescențele se găsesc de obicei în țesuturi nediferențiate și apar în anumite perioade ontogenetice : o serie de zone degenerative sînt comune speciilor examinate, apărînd în perioade omologabile.

Rezultatele studiului zonelor degenerative observabile în perioade ontogenetice comparabile ale mai multor specii de mamifere, inclusiv la om, demonstrează importanța ontogenetică a fenomenului și necesitatea unor cercetări amănunțite asupra factorilor cauzali și a semnificației acestor procese în ontogeneza normală. De asemenea, localizarea unor zone degenerative în regiuni avînd o importanță teratologică deosebită ne face să ne întrebăm dacă există o legătură între teratogeneză și degenerescența celulelor embrionare. Pornind de la constatările amintite și de la unele date semnificative din literatură, M e n k e s, S a n d o r și colab. au studiat unele posibilități de a obține experimental necrobiozele și degenerescențele tipice ale celulelor embrionare și au examinat eventualele însușiri teratogenetice ale acestor necroze provocate. S-a urmărit acțiunea toxică a unor coloranți vitali, aplicați la embrionul de găină și iepure în diferite momente ale dezvoltării embrionare. S-a constatat că după tratamentul cu albastru de tripan, la iepuroaicele gestante, embrionul prezintă, la 12 zile, vezicule hemoragice și zone necrotice simetrice în regiunea ganglionilor Gasser, zone necrotice în somitele caudale, urmate de hemoragii ce pot reduce redeschiderea tubului neural. Supracolorarea blastodermului embrionului de găină de 2 zile cu roșu neutru duce la necrobioze și necroze localizate, mai cu seamă în tubul neural ; acestea sînt reparabile pînă la o limită, dincolo de care se obține mieloschizisul prin redeschiderea tubului neural lezat. Această malformație importantă se produce deci, fie printr-un defect al mecanismului de închidere a tubului neural, fie prin redeschiderea lui provocată de o degenerescență a neuroepiteliului. Se pare, deci, că în privința mecanismului de producere a mieloschizisului (dar probabil și în privința genezei altor malformații), „perioada de determinare teratogenetică“ S c h w a l b e își pierde parțial din valabilitate.

Dezvoltarea malformațiilor observate se prezintă în felul următor :

faza I : boala acută embrionară (embriopatie acută), intoxicația cu agentul exogen necrotizant ;

faza a II-a : starea terminală a embriopatiei acute : instalarea defectului necrotic localizat ;

faza a III-a : interferența acestui defect cu procese ontogenetice normale (tracțiunea transversală) ;

faza a IV-a : instalarea componentelor secundare constitutive ale malformației definitive (ageneza arcurilor vertebrale, spina bifida), deformarea miotoamelor adiacente etc.

Se confirmă astfel faptul că, urmărind malformația de la începutul ei morfologic sesizabil, decelăm, în multe cazuri, existența unei zone necrotice delimitate, care poate deveni punctul de plecare a dezvoltării ulterioare.

Pe baza datelor din literatură și a observațiilor proprii, B. Menkes și colab. admit în general două modalități principale teratogenetice (două căi fonogenetice în teratogeneză) în care intervine apariția necrozelor tisulare embrionare.

Vom încerca să descriem aceste două căi principale teratogenetice cu ajutorul conceptului nivelelor structurale ale organismului (B. Menkes, 1948, 1958). Structura oricărui organism poate fi concepută ca formată din etaje morfofuncționale. Aceste etaje se stratifică de-a lungul unei direcții de analiză în profunzime a organismului pe drumul căreia apar structuri (complexe morfofuncționale) calitativ noi la puncte critice pe scara continuă a ordinelor de mărime cm, mm, μ, Å.

Vectorul de analiză în profunzime descris are și valoare pentru înțelegerea dinamică a proceselor de dezvoltare individuală normală și patologică.

Succesiunea unor etaje structurale corespunde — în anumite limite — și cu succesiunea în timp a unor trepte de dezvoltare ontogenetice (ca diferențierile intracelulare care pornesc de la nivelul macromolecular, asamblarea celulelor ce precede formarea țesuturilor și primordiilor de organe și altele).

Nivelele structurale principale (leptonic, subcelular, celular, supracelular) corelate cu abaterile tipice de la fenogeneza normală condiționează unele fenomene de teratogeneză la nivelul diferitelor etaje structurale.

În prima modalitate teratogenetică, după o modificare inițială produsă de un agent endo- sau exogen de obicei în etajul structural molecular și macromolecular, etapele de dezvoltare ulterioare sînt succesiv și treptat viciate (morfofuncțional alterate), unele chiar suprimate. Drumul care duce pînă la malformația constituită, constă deci aici dintr-un lanț succesiv de alterări ale treptelor de dezvoltare.

În cealaltă modalitate impactul inițial cu agentul teratogen se poate afla de asemenea în etajul structural molecular sau macromolecular. Dar aici se atinge repede un efect citotoxic, necrobioza și necroza unei părți a populației celulare într-o zonă circumscrisă a unui primordiu. Acest efect patologic, terminal și culminant al agentului teratogen vatămă un primordiu care pînă acum s-a dezvoltat normal. Agentul patogen prin crearea focarului necrotic a produs efectul său maximal care marchează în acest caz (schema) sfîrșitul fazei acute a embriopatiei. Primordiul vătămat poate continua dezvoltarea sa pe o cale anormală (teratogeneză postnecrotică). În această modalitate teratogenetică se produce printre altele o pierdere a populației celulare într-o regiune circumscrisă, pierdere puțin regenerabilă și greu organizabilă.

Cîteva *teratogeneze experimentale* studiate de B. Menkes și colab. exemplifică cele expuse :

Mieloschizisul se poate constitui ca rezultat al unor procese ce împiedică înrularea normală a plăcii neurale și sudarea ei dorsală. Dar și necroza tavanului — liniei de sudură dorsală — a tubului neural gata constituit și închis normal, duce la redeschiderea lui, deci tot la mieloschizis și aceasta chiar după termenul teratogenetic al lui Schwalbe. Acest proces este favorizat de forțele de tracțiune în sens transversal ce se manifestă în acest moment al ontogenezei în corpul embrionului.

Mieloschizisul odată constituit determină malformațiile secundare și terțiare ca : neînchiderea arcurilor vertebrale (rahischizis), malformații ale musculaturii dorsale, ale meningelor și altele.

Persistența comunicării interventriculare se datorează fie unei deficiențe inițiale a dezvoltării septului (deficiență care are complicatele ei cauze) fie unui focar necrotic ce apare în septul gata format normal (G. Töndury), după separarea completă a celor două cavități ventriculare. Persistența sau reapariția comunicării interventriculare aduce cu sine în decursul dezvoltării ulterioare alte malformații secundare și terțiare ale inimii și vaselor mari.

Necrozarea mezenchimului perifaringian în urma injecției unei substanțe citotoxice în faringe printr-o fantă branhială permite o lărgire trecătoare a patului vascular a arterelor branhiale (în jurul lor există în partea ventrală zone de necroză normale).

Dilatarea însemnată a trunchiului arterial (aorta ventrală) din care pleacă arcurile branhiale determină tulburări în septarea aorto-pulmonară, și a hemodinamicii ansei cardiace, fenomene ce pot avea ca urmare împiedicarea închiderii septului interventricular.

Malformațiile constituite, așa cum apar după naștere, pot să fie „patii“, stări reziduale relativ staționare constituite după faze acute și subacute ale bolilor prenatale teratogene din perioada precoce a vieții prenatale (organogeneza), sau să prezinte încă posibilități evolutive postnatale.

O altă problemă esențială privește localizarea și apariția simultană multiplă a proceselor necrotice teratogene.

În cazul determinismului preponderent genetic, localizarea unui proces patologic prenatal se suprapune cu însuși întregul proces de diferențiere. Ideile cristalizate în lucrarea clasică a lui Hadorn („Letalfaktoren“), arată că o mutantă ereditară sau pur somatică ce cade în perioada de diferențiere într-o fracțiune nesolicitată a genomului într-un anumit țesut sau organ embrionar, rămîne fenotipic mută (efect autofenic). Prin deficiența unui produs genic difuzibil și necesar diferențierii epigenetice în alte sisteme celulare pot apărea tulburări ale dezvoltării normale în alte regiuni ale corpului embrionar („allofene“).

Aceste idei foarte clar exprimate de Hadorn au apărut înaintea concepției de represie și derepresie a lui Monod-Jacob.

În privința localizării efectului agenților exogeni sîntem avizați la schema perioadelor sensibile ale primordiilor embrionare în momentul concentrării maxime a agentului în corpul embrionar. Se pare că perioadele sensibile ale primordiilor coincid cu activitățile metabolice intense

şi indicele mitotic mare (G o e r t t l e r şi colab.). Un rol îl joacă aici probabil şi calea de acces spre embrion a agentului, „modul de ofertă" al acestuia. De asemenea, există şi sensibilităţi elective ale anumitor primordii pentru anumiţi agenţi. Trebuie să mărturisim insuficienţa cunoştinţelor noastre în acest domeniu şi necesitatea unor analize experimentale sistematice a modului de constituire a unui focar necrotic în organismul embrionar, a evoluţiei sale şi rolului său teratogenetic.

Cercetarea epidemiologică a malformaţiilor congenitale

Consideraţii generale. Malformaţiile congenitale se prezintă ca o endemie de lungă durată, care, privită din direcţia patologiei prenatale ar fi chiar o hiperendemie. Evoluţia ei se face torpid, fără exacerbări epidemice spectaculoase. Evenimente de tipul endemiei de rubeolă din Australia din anul 1939, calamităţi de tipul thalidomidei, sau explozii atomice ca cele din august 1945, se întîmplă rar.

Pentru abordarea unei probleme atît de complexe epidemiologia trebuie să facă apel la toate variantele ei : epidemiologie geografică descriptivă, analitică, experimentală. Mobilizarea trebuie să cuprindă şi toate metodele sale de lucru. Echipele care se angajează la investigaţii trebuie să cuprindă epidemiologi, statisticieni, embriologi, clinicieni.

Pentru reuşită este necesară elaborarea unor ipoteze originale care să iasă din stereotip, plecînd de la o bună cunoaştere a condiţiilor concrete. Un exemplu ilustrativ este dat de studiul epidemiologic al bolii din Minamata. Metodele de cercetare se cer a fi bine selecţionate. Diversitatea şi neconcordanţa din rezultatele unor cercetări îşi au originea în lipsa de unitate şi în neadecvarea metodelor.

Depistare. Depistarea la naştere cuprinde numai malformaţiile cu totul evidente, decelabile prin examenele pe care obstetricianul şi medicul pediatru al secţiei de nou-născuţi sînt obligaţi să le facă. Mai tîrziu sfera depistării se poate lărgi cu ocazia unui consult medical (policlinica de copii, dispensare, chirurgie infantilă şi adulţi, examen radiologic etc.). Depistarea îşi mai poate îmbogăţi materialul faptic cu ocazia unor examinări făcute în masă. Nici una din aceste acţiuni nu epuizează în totalitate malformaţiile existente în realitate. Uneori necropsia făcută pentru diverse scopuri vine să mai mărească numărul malformaţiilor depistate. Se acceptă în general că malformaţiile depistate au o dinamică proporţională cu cele existente în realitate. Fiecare ţară oferă dificultăţi specifice pentru depistare. Ţările slab dezvoltate nu au o evidenţă clară nici chiar a naşterilor şi a deceselor, iar ţările dezvoltate au regimuri şi procedee de declarare a malformaţiilor destul de diferite şi necuprinzătoare.

Aşa cum am arătat, chiar prin cuprinderea teoretic completă a malformaţiilor existente, nu se cuprind toate consecinţele noxelor prenatale. O bună parte dintre acestea se pierd în masa avorturilor legale

sau ilegale, spontane — cunoscute sau ignorate de gravidă —, precum şi prin mortinatalitate, mortalitate neonatală etc.

Rata detectării rămîne relativă şi în funcţie de caracterul morfo-funcţional al malformaţiilor congenitale. Astfel anencefalia sau piciorul strîmb se exprimă patent, au astfel o rată mare a detectării. Diverticulul lui Meckel are o situaţie opusă.

Declararea şi evidenţa. Declararea obligatorie, permanentă, legiferată, are avantajul că atrage atenţia asupra problemei şi permite construirea unor statistici dacă extinderea, calitatea şi durata care au furnizat materialul sînt suficient de mari. Declararea are dezavantajul că este uneori incompletă, se pot strecura greşeli prin superficialitatea sau neînţelegerea personalului care o efectuează.

Ancheta medico-socială a malformaţiilor congenitale

1. **Particularităţile** anchetei în malformaţiile congenitale. Ancheta în malformaţiile congenitale are un caracter deosebit, determinat de scopul său : decelarea cauzelor şi condiţiilor care intervin în morbiditate, decesele şi în toate consecinţele sociale ale malformaţiilor congenitale. Ea este o acţiune complexă cu antrenări şi implicaţii multiple, se adresează unor teritorii întinse, cu efective mari de investigaţii şi este etapizată pe un interval de timp îndelungat. Este singura metodă în stare să dea rezultate în determinarea malformaţiilor congenitale ca problemă de sănătate publică.

Se recomandă ca ea să aibă un limbaj şi o tehnică acceptate pe plan internaţional. Nerespectarea acestor trăsături sau abordarea problemei cu metode sau pe obiective fragmentare dă rezultate greşite sau neconcludente.

Organizarea şi planificarea anchetei malformaţiilor congenitale pretinde o bună informare prealabilă, economică, socială, psihologică asupra colectivităţii abordate, o delimitare a obiectivelor, instruirea operatorilor, prevederea erorilor. Ca metode de lucru sînt de utilizat atît cele ale epidemiologiei descriptive cît şi cele analitice.

Este necesară aplicarea testelor preliminare în anchetă pilot.

Eşantionarea constituie o foarte grea problemă pentru ancheta malformaţiilor congenitale din cauză că îmbolnăvirile sînt relativ rare în populaţie şi orice fel de selecţie eşantionară implică şi o selecţie în direcţia frecvenţei şi formelor de manifestare a malformaţiilor congenitale. Astfel, de exemplu, dacă se alege pentru investigare o maternitate, în mod automat se selecţionează malformaţiile care se exteriorizează şi sînt decelabile prin examenele care se fac la naştere şi în cele cîteva zile care îi urmează. Dacă se selecţionează colectivităţi şcolare, sînt pierduţi cei afectaţi de grave malformaţii congenitale şi care au sucombat înainte de a merge la şcoală sau nu sînt capabili să frecventeze şcoala. Pe de altă parte, identificarea lotului de comparaţie este de multe ori imposibilă sau foarte relativă deoarece multe noxe acţionează pe toată colectivitatea umană investigată. Alegîndu-se o noxă cu acţiune pe un anumit lot nu se poate şti sigur dacă pe lotul comparativ

nu acţionează alte noxe. Din aceste motive calea cea mai bună este investigarea unei populaţii în totalitatea sa.

2. **Ancheta orizontală.** Se recomandă a cuprinde teritorii şi populaţii cît mai mari, care să permită limitarea întîmplării şi eventuala comparare a unor zone : urban, rural, regiuni izolate geografic etc. În anchetele orizontale trebuie acordată grija cuvenită omogenităţii de concepţie şi de lucru.

3. **Ancheta longitudinală.** Permite o mai bună aprofundare a studiului. Ea descoperă „liniile“ malformaţionale şi aspectele de „prag“. Ancheta longitudinală se efectuează inevitabil pe colectivităţi mai puţin extinse şi pretinde intervenţia unei echipe de specialişti cu consacrare îndelungată sau a unor cercetători bine instruiţi. Ea pretinde o acţiune îndelungată şi antecedente eredo-colaterale precise. Există tendinţa de a se urmări longitudinal o singură grupă de malformaţii sau chiar o singură malformaţie. Prin aceasta, se creează avantajul aprofundării, dar există riscul unei viziuni unilaterale. Astfel de investigaţii pot fi utile în scopul terapiei, de exemplu, chirurgicale, planificării de asistenţă socială, dezvăluirii unor factori genetici ş.a.

4. **Studiul retrospectiv** înseamnă pornirea anchetei de la efect spre cauză, îndreptarea ei spre trecut. Se studiază materialul provenind din arhive, monografii, registre, fişiere, statistici, chiar documente nemedicale. În cadrul ei se caută a se reconstitui dinamica în timp a malformaţiilor, corelată cu aceea a unor factori etiologici sau favorizanţi. Ea poate fi grevată de dificultăţi ca : date incomplete, necorespondenţă de termeni, discontinuităţi prin modificări în legislaţii şi formulare, prin războaie şi calamităţi. În investigaţia retrospectivă se pot strecura erori. Pentru înlăturarea lor se cere în primul rînd cuprinderea unui mare interval de timp şi prudenţa cuvenită în utilizarea şi interpretarea lor. Aceste exigenţe ale direcţiei retrospective din anchete nu trebuie să creeze rezerve în utilizarea ei. Să nu uităm că momentul de cotitură în epidemiologia malformaţiilor a fost constituit de o investigaţie retrospectivă făcută de Gregg asupra rubeolei în perioada 1938—1941. Tot investigaţii retrospective au fost acelea care au evidenţiat etiologia thalidomidei, a razelor X, a exploziilor atomice şi a demonstrat etiopatogenia fibroplaziei retrolentale.

5. **Studiul prospectiv :** în timp ce studiile retrospective sînt mult mai descriptive, studiile prospective sînt mult mai analitice. Cercetarea prospectivă oferă posibilitatea planificării şi efectuării după concepţia autorului, elimină multe inconveniente produse de carenţele şi discontinuităţile cercetării retrospective. Se pot alege materiale convenabile, care se pot prelucra cu cele mai adecvate metode. Cercetarea retrospectivă se poate asocia cu cea prospectivă. Cercetarea prospectivă completează şi rafinează pe cea retrospectivă precizînd populaţia expusă riscului, descoperind aspectele cele mai subtile. Durata mare a investigaţiei este necesară şi aici.

Statistica, în domeniul malformaţiilor congenitale, este fertilă numai cuplată cu ancheta. În malformaţiile congenitale statistica poate constitui metoda de lucru, încadrată judicios între celelalte metode. Ea

nu poate constitui singură întregul material faptic pe care se clădesc interpretările şi concluziile din studiul malformaţiilor congenitale.

Am văzut că eşantionarea este o problemă dificilă, astfel că observaţia statistică totală şi cu prezentare monografică sînt deseori mai convenabile.

Momentul cel mai delicat rămîne totuşi conectarea metodei statistice la materialul faptic, predarea maşinii statistice a unui material bine ales şi gîndit de către cel care cunoaşte aprofundat toate amănuntele patologiei respective. Statisticianul trebuie să aleagă metoda cea mai adecvată pentru prelucrarea materialului concret. La concluzii vor trebui să iscălească atît biologul cît şi statisticianul, nici unul neputînd fi arbitrul final.

Supravegherea epidemiologică este mult utilizată în zilele noastre şi pe bună dreptate. Prin ea se înţelege urmărirea de durată a unei populaţii prin diferite metode. În cazul malformaţiilor congenitale ea se confundă în bună măsură cu sensul prospectiv al anchetei malformaţiilor congenitale.

Experimentul embriologic este de o mare valoare, mai ales dacă se orientează în direcţia problemelor care le sesizează epidemiologia şi se confruntă mereu cu datele acestea. Unele neconcordanţe între efectul teratogen la animal şi cel depistat în epidemiologie fac ca unele probleme să rămînă în continuare deschise.

Clasificarea malformaţiilor congenitale

Problema clasificării anomaliilor de dezvoltare, întîmpină multe greutăţi, ceea ce a făcut pe diverşi autori să adopte diferite criterii pentru a încerca să schematizeze principalele vicii de dezvoltare. Ţinînd cont însă de diversitatea şi complexitatea acestor anomalii, orice încercare de clasificare a rămas incompletă. În ultima analiză clasificările s-au făcut ţinîndu-se cont de nivelul cunoştinţelor existente în epoca respectivă.

Astfel Haller în „de Monstris" şi Licetus în „de Monstrorum" au făcut încercări de a clasifica monstruozităţile pe criterii pur anatomice. Tot o clasificare pe criterii anatomice, dar care cuprindea şi malformaţiile care nu confereau caracterul de monstru feţilor, a făcut Isidore, Geoffrey Saint Hilaire în lucrarea „Traité de tératologie". Ei împărţeau anomaliile în :

— anomalii simple fără diformitate, acestea fiind varietăţi ;

— anomalii simple, puţin grave, cu o diformitate, constituind viciile de conformaţie ;

— anomalii complexe grave din punct de vedere anatomic, fără aparenţă exterioară, acestea fiind heterotaxiile ;

— anomalii complexe foarte grave, creînd o conformaţie vicioasă, acestea sînt monstruozităţile.

O altă clasificare împarte malformaţiile congenitale în felul următor :

— malformaţii mari, incompatibile cu viaţa în faţa cărora orice tratament este ineficace (anencefalie) ;

— malformaţii incompatibile cu viaţa în lipsa unui tratament chirurgical de urgenţă : imperforaţia anală, stenoza esofagului, hernia diafragmatică, extrofia vezicii etc. ;

— malformaţiile compatibile cu viaţa, care pun totuşi în pericol viaţa copilului, prin complicaţiile lor (buza de iepure, gura de lup) ;

— malformaţii care nu pun în pericol viaţa copilului, dar au importanţă pentru dezvoltarea lui (picior strîmb, hipospadias, sindactilie, polidactilie etc.) ;

— malformaţii care nu au decît o importanţă minimă mai mult psihologică (negi, angioame etc.).

Faţă de diversitatea şi complexitatea bolilor ereditare şi malformaţiilor congenitale, orice încercare de clasificare a rămas incompletă,

În continuare cităm cîteva clasificări care deşi sînt simple, satisfac un scop practic :

1. *După cromozomii* pe care sînt localizate anomaliile :
   — boli autosomale ;
   — boli gonosomale.
2. *După tipul de celulă* în care sînt localizate anomaliile :
   — gametice ;
   — somatice.
3. *După momentul ontogenetic* în care se produc anomaliile :
   — gametice ;
   — zigotice ;
   — embrionare ;
   — fetale ;
   — clonale.

După Debré şi Lelong, bolile congenitale se împart în două clase :

1. boli ereditare sau genetice ;
2. boli contractate în uter.

Bolile din prima categorie sînt considerate ca boli ale genotipului şi s-ar transmite prin intermediul cromozomilor de la ascendenţi la descendenţi.

Bolile din a doua categorie se subîmpart în :

— embriopatii, adică boli contractate pînă în luna a III-a de gestaţie şi care se datoresc infecţiilor, intoxicaţiilor, carenţelor, radiaţiilor etc. ;

— fetopatii, adică boli contractate de produsul de concepţie mai tardiv şi care s-ar datora unor infecţii cum ar fi sifilisul, toxoplasmoza, factori mecanici intrauterini.

Ramsey (1953) distinge şase tipuri patogenice de anomalii :

1. lipsa de dezvoltare a unui organ (agenezia renală) ;
2. persistenţa structurilor tranzitorii (canal arterial, imperforaţie anală) ;
3. anomalii de poziţie (dextrocardia, transpoziţia vaselor mari) ;
4. anomalii de fuziune (foramen ovale) ;
5. reduplicarea structurilor (rinichi supranumerar) ;
6. hipertrofia structurilor.

În 1964, Fave face o clasificare etiologică în felul următor :

1. malformaţii cauzate de agenţi chimici ;
2. malformaţii cauzate de agenţi fizici ;
3. malformaţii datorite tulburărilor metabolice ;
4. malformaţii cauzate de agenţi infecţioşi ;
5. malformaţii cauzate de factori imunologici ;
6. malformaţii datorite modificărilor fiziopatologice legate de stress, de vîrstă.

După A. Denischi, malformaţiile congenitale se împart în două mari grupe :

1. malformaţii congenitale datorite tulburărilor în diferenţierea tisulară care pot fi generalizate sau localizate ;

2. malformaţii congenitale datorite unei duplicări anormale a zonei germinale.

În practica medicală vorbim în general de malformaţii ereditare sau predominant ereditare şi de malformaţii predominant mezologice sau probabil mezologice. Nu totdeauna această diferenţiere este uşor de făcut şi cu siguranţă deseori ne înşeală. V. Petrescu-Coman şi C. Maximilian împart malformaţiile congenitale după originea lor în mai multe grupe :

1. malformaţii congenitale consecutive unei aberaţii cromozomiale ;
2. malformaţii congenitale consecutive mutaţiei unei singure gene ;
3. malformaţii congenitale complexe ;
4. malformaţii congenitale condiţionate de factori mezologici.

Nu lipsită de interes este clasificarea făcută de R. Turpin, care împarte anomaliile congenitale pe aparate şi sisteme, după care precizează anomaliile compatibile cu viaţa în care încadrează : polidactilia, sindactilia, hipospadiasul, piciorul strîmb etc. Apoi anomalii grave în care încadrează : mongoloismul, buza de iepure etc. În final malformaţii cu pericol vital cum ar fi : malformaţiile cardiace, malformaţiile creierului, herniile diafragmatice, monstruozităţile.

După opinia Clinicii ginecologice II Cluj-Napoca se pare că cea mai bună clasificare din punct de vedere didactic dar mai ales al reţinerii uşoare, este aceea făcută pe aparate şi sisteme. Considerăm aşa cum arată şi OMS că este bine să cunoaştem malformaţiile ce se operează de urgenţă. Acestea ar fi :

— imperforaţia anală ;
— atrezia esofagiană ;
— ocluzia intestinală ;
— hernia ombilicală fetală ;
— spina bifida ;
— unele hernii diafragmatice ;
— tumorile sacro-coccigiene ;
— angioamele extensive ;
— luxaţia congenitală a şoldului, uneori.

Forme anatomo-clinice

În acest capitol vom descrie formele anatomo-clinice, la început aberațiile cromozomiale, apoi malformațiile pe aparate și sisteme avînd convingerea că această descriere este cea mai corespunzătoare pentru înțelegerea clară a multiplelor aspecte ce se întîlnesc în malformațiile congenitale.

Aberații cromozomiale

Trisomiile autozomale

1. **Trisomia 21 (sindrom Down).** Această entitate clinică a fost prima dată descrisă de Langdon Down în 1866 și definită genetic în 1959 de Lejeune, Gauthie și Turpin. Frecvența ar fi de 1,6/1000 nou-născuți. După alți autori cum ar fi Lenz, frecvența ar fi de 2—3/1000 nașteri la mame sub 20 de ani, de 1% la mame între 40—45 ani, iar la mamele peste 50 de ani 100/1000 nașteri. Factorii externi nu influențează apariția acestei boli, deși unii autori incriminează acțiunea unor virusuri. Frecvența familială este redusă deoarece femeile mongoloide sînt debile mintal și insuficient fertile. Cariotipul analizat în aceste cazuri relevă că majoritatea pacienților cu sindrom Down au 47 cromozomi, cu unul în plus față de normal ce afectează cromozomii numărul 21 (fig. 69). Mecanismul genetic în acest caz este nondisjuncția. Într-un procent mic de cazuri întîlnim anomalii cromozomiale structurale de tip translocație care au loc mai frecvent la nivelul cromozomilor 21 și 15. Au fost raportate însă cazuri de translocație și la nivelul cromozomilor 21—25.

Există statistici care fac o corelație strînsă cu vîrsta mamei în care se accentuează creșterea frecvenței sindromului odată cu creșterea vîrstei mamei, în timp ce translocații anormale au fost observate și la mame tinere. Cert este însă că trisomia 21 poate apare la orice vîrstă a mamei. Etiologia tulburărilor genetice asociate cu acest sindrom rămîne totuși puțin cunoscută. Vîrsta mamei, autoanticorpii tiroidieni și iradierea maternă au fost implicate ca factor etiologic.

Din punct de vedere patologic sînt descrise modificări neurologice extensive cum ar fi întîrzierea mielinizării substanței nervoase albe și

o imaturitate a diferențierii celulelor ganglionare. Tiroida, hipofiza, glandele suprarenale și timusul, examinate de unii autori au relevat semne de tulburări în dezvoltare și funcționare.

Acest sindrom se caracterizează prin triada : dismorfie particulară, întîrziere mintală și aberație cromozomială. Specificăm că nici una din manifestările clinice nu este caracteristică, în ansamblu, morfologia este

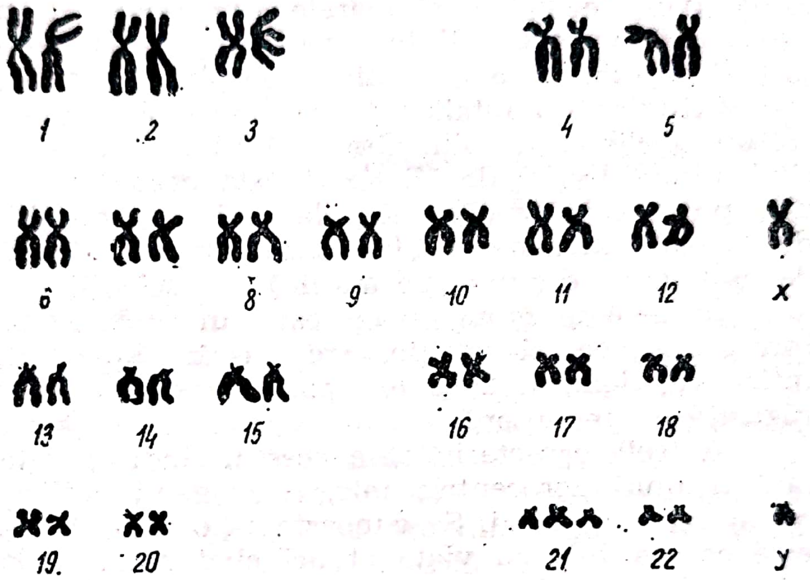


Fig. 69 — Cariograma unui copil mongoloid cu trisomie 21.

atît de tipică, încît s-a afirmat că dacă ai văzut un astfel de copil ai văzut pe toți sau că mongolianul seamănă mai bine cu un alt mongolian decît cu propriul său frate. Capul este mic (microcefalie). Fontanelele se închid cu întîrziere, fața este rotundă, lățită, plată, nereliefată. Roșeața obrajilor și a vîrfului nasului îi dă aspectul de față de clovn. Ochii sînt îndepărtați (hipertelorism) cu globii mici (hipogenezia orbitei), fantă palpebrală oblică în sus și în afară (mongoliană) și epicantus (a treia pleoapă situată în unghiul intern sau cantus care îngustează și mai mult fanta). Infecțiile palpebrale sînt cronice, strabismul se întîlnește frecvent. Pupilele sînt excentrice. Cataracta se întîlnește frecvent. Nasul este gros și turtit (prin hipoplazia oaselor nazale). Gura este mică cu fisuri comisurale, întredeschisă, limba atîrnă fiind mare (macroglosie). Maxilarul superior este mic și bolta este ogivală. Mandibula este aplazică. Se întîlnesc frecvent hipertrofia gingivală și stomatitele. Dinții apar cu întîrziere și neregulat implantați. Buza inferioară este groasă. Urechile sînt mici, asimetrice, implantate neregulat. Gîtul scurt, părînd implantat în torace. Toracele prezintă un diametru mai mare la bază. Abdomenul este mare, hipoton, cu diastaza drepților, hernia ombilicală este frecventă. Membrele sînt scurte, contribuind la producerea hipotrofiei staturale. Mîinile sînt mici, scurte prin hipoplazia falangelor, degetele sînt divergente, de aceeași lungime, cu excepția policelui și degetului mic care sînt cu mult mai scurte. Policele este mai sus implantat. În palmă, prin fuzionarea plicii mijlocii și a celei inferioare, se formează o pildă palmară transversă unică, linia Crookshank sau plica

simiană paralelă cu linia rădăcinilor celor 4 degete și care pentru chiromancieni corespunde fuziunii liniei capului și liniei inimii și este semn de putere și concentrație mintală. Această linie se întîlnește în 68% la subiecții mongoloizi față de 1% la normali. Dermatoglifele mîinii sînt caracteristice : configurația de tip buclă pe pulpele digitale este remarcabilă, distribuția buclelor radiale pe degetul al patrulea și al cincilea nu este în limite normale. În general, buclele tind să se orienteze după axul degetelor. Picioarele sînt scurte și plate, cu degete mici. Haluxul este divergent fiind separat de al doilea deget printr-un spațiu larg și profund care se continuă pe plantă cu un șanț caracteristic.

Întîrzierea mintală este constantă și pare a fi cea mai importantă trăsătură clinică a bolii. Gradul întîrzierii este variabil, oligofrenia putînd atinge gradul de idioție. Există cazuri în care nivelul mintal este mai puțin coborît (QI=65), dar cei mai mulți mongolieni au un QI de 35—50 ; în general QI variază între 20—70. Se pare însă că gradul de inteligență diminuă pe măsură ce pacienții înaintează în vîrstă.

În general mongolianul este un copil lent, apatic, pasiv, stă ore întregi în aceeași poziție, are mișcări monotone. Limbajul apare cu întîrziere, doar la 2—3 ani poate pronunța cîteva cuvinte, vocea este răgușită și monotonă.

A treia caracteristică a acestui sindrom este prezența supranumerară a unui acrocentric mic, omologabil acelora din perechea 21 de cromozomi autosomi. Se cunoaște că o aberație autozomală numerică nu este compatibilă cu viața atunci cînd numărul de cromozomi este mai mic decît normal, cu excepția mozaicurilor, monosomiile pentru oricare dintre cele 22 de perechi de autozomi sînt letale. Aberațiile numerice cu număr de cromozomi mai mare decît normal sînt compatibile cu viața cînd interesează una din perechile 13—22.

Cu privire la fenomenul de translocație în acest sindrom subliniem că este urmarea a două fenomene succesive : o ruptură survenită simultan la doi cromozomi diferiți urmată de eliminarea centromerului și a brațelor scurte și suturarea celor 2 cromozomi amputați de o parte din materialul lor genetic. Există în afară de translocațiile 21/D și alte varietăți posibile 21/13, 21/14, 21/15.

Consanguinitatea (între veri primari mai ales dacă sînt descendenți din surori) este responsabilă de un număr mai mare de cazuri de mongolism survenite independent de vîrsta mamei.

În acest sindrom întîlnim diverse modificări biochimice. Electrolitemia este normală, cu excepția calcemiei care este ușor scăzută, se pune în evidență o ușoară hipercolesterolemie. Gammaglobulinele sînt crescute dar este scăzută fracțiunea IgM. Activitatea fosfatazei alcaline și acide este crescută. R e a b consideră că reglarea activității fosfatazice ar putea fi în legătură cu starea trisomică a cromozomului 21. Serotonina este scăzută în ser, glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza în hematii este crescută.

B l u m b e r g și colaboratorii în 1970 au emis ipoteza că mamele care au dat naștere unor copiii cu sindrom Down posedă o genă susceptibilă, predispozantă la nondisjuncție. Pe de altă parte, bolnavii cu sindrom Down ar fi purtători de antigen Australia în doză unică, dublă sau triplă în cromozomul 21. În acest sindrom anemia este frecvent

întîlnită, leucemia este de asemenea cu mult mai frecventă față de populația martor. Acest sindrom se asociază frecvent și cu alte malformații, în special cu malformații cardiace (canal atrioventricular comun complet în 40% din cazuri cu șunt stînga-dreapta, defect septal atrial, defect septal ventricular).

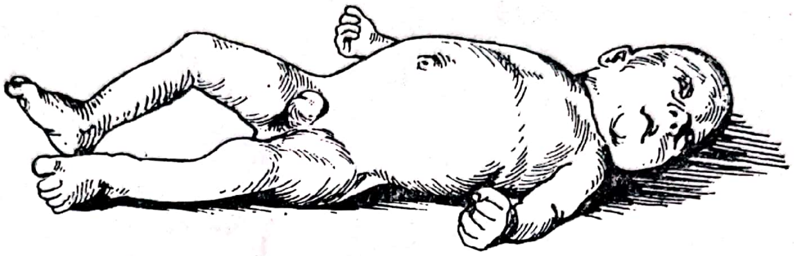


Fig. 70 — Trisomia D (aspect general) după Louis de los Cobos.

Se mai întîlnesc malformații scheletice, sindactilie, polidactilie, malformații digestive ca hernia ombilicală, stenozele duodenale, atrezia congenitală a esofagului, malformații biliare, malformații urogenitale.

Complicațiile infecțioase sînt frecvente și prelungite ca urmare a unei sensibilități articulare a mongolianului (conjunctivite, blefarite, rinofaringite, infecții cutanate, septicemii, infecții urinare etc.).

Tratamentul mongolianului este puțin eficace. Se va insista asupra tratamentului igieno-dietetic, întocmirea unui program riguros de viață sub supraveghere medicală și familială permanentă.

O importanță deosebită vom acorda în aceste cazuri discuției pe care medicul trebuie să o poarte cu părinții mongolianului, explicîndu-le riscul reproducerii ulterioare.

2. **Trisomia 13/15(D)(Sindromul Patau)** (fig. 70). Această boală este consecința existenței unui cromozom suplimentar la grupa D. Studii recente au sugerat că extracromozomul poate fi omologat la perechea 13. Uneori cromozomul în plus implicat în acest sindrom este deletat. Sînt descrise trisomii prin fuziune centrică D/D și număr de cromozom 46. Translocația D/D de tip familial a fost descrisă. Se pare că în acest sindrom vîrsta mamei ar avea un rol important. Datele din literatură arată că vîrsta medie a mamei ar fi de 30,8 ani. În privința frecvenței sindromului, datele sînt variabile, după unii s-ar întîlni 1/4600 de născuți vii, după alții ar fi de 0,45/1000 născuți vii. Sexul cel mai afectat pare a fi cel feminin.

Din punct de vedere clinic purtătorii acestei anomalii prezintă la naștere apnee de origine cerebrală în 80% din cazuri. Greutatea la naștere poate să fie în limite normale sau mai scăzute. Retardarea mintală este severă. În privința tonusului el poate fi normal sau să existe o stare de hipertonie. Frecvent întîlnim microcefalie, microftalmie, coloboma irisului și opacitatea corneei. Urechile sînt malformate și mai jos inserate. Este prezentă buza de iepure cu, sau fără palatoschizis. La nivelul tegumentelor găsim hemangioame cutanate și ulcerații necrotice la nivelul scalpului. La nivelul mîinilor întîlnim polidactilie, degetele flectate, unghii ale degetelor mîinii lungi, strîmbe și hiperconvexe. Convulsiile pot fi întîlnite pînă în 80% din cazuri. La nivelul picioarelor putem găsi calcaneul proeminent. Există frecvent anomalii cardiace ca :

dextrocardia și defect septal ventricular. La nivelul rinichilor se întîlnește hidronefroza obstructivă. Hernia ombilicală este prezentă. La fel și anomalii ale aparatului genital (fig. 71). Trisomia D este mai rară decît trisomia G, în schimb în avorturile spontane trisomia D este cu mult mai frecventă decît trisomia G. Nu rar sînt întîlnite mai ales la necropsie, agenezia corpului calos, hipoplazia cerebelului, agenezia

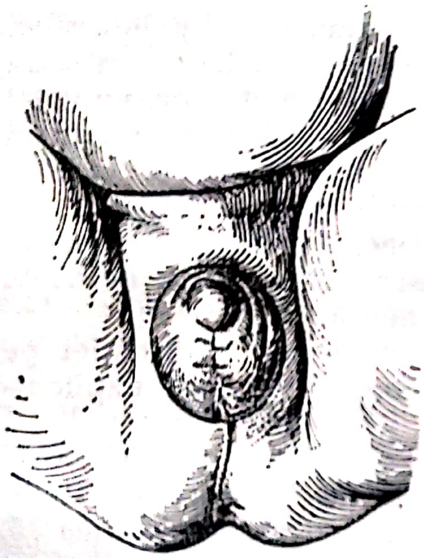


Fig. 71 — Trisomia D (aspectul organelor genitale: micropenis, testiculele nu sînt coborîte din scrot) (după Louis de los Cobos).

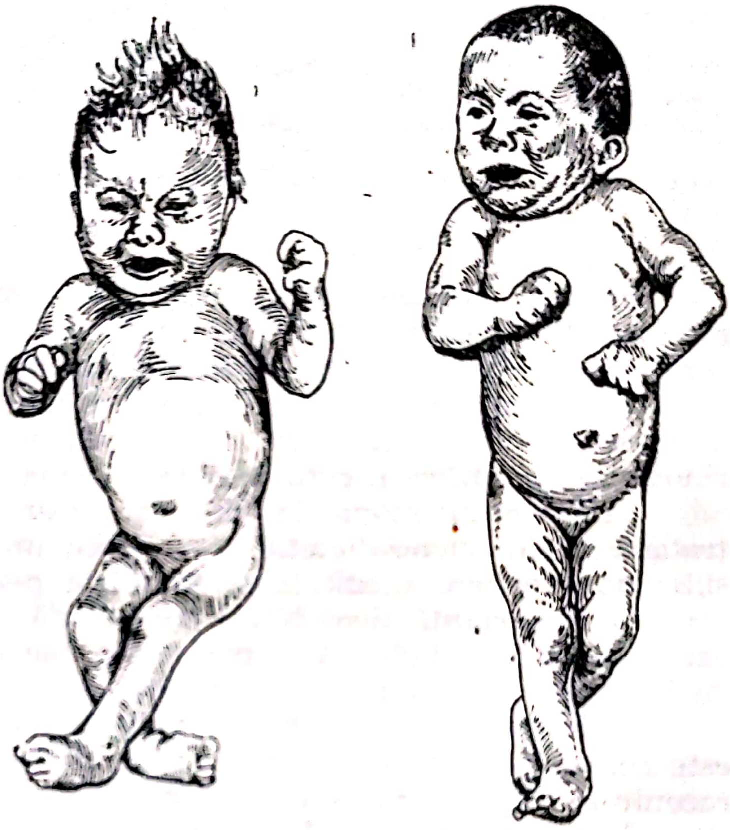


Fig. 72 — Trisomia E 18 (aspect general) (după D. Smith).

lobilor olfactivi. Durata de viață a acestor copii este de regulă scurtă și sucombă în primul an de viață.

3. **Trisomia E (18) (Sindromul Edwards).** Frecvența acestei boli este apreciată a fi de 0,23/1000 născuți vii după unele statistici, iar după altele de 1/6500 nou-născuți. Vîrsta medie a mamei de obicei similară celei din mongolism, media fiind 34,4 ani. În această boală extracromozomul aparține grupei E. Sexul cel mai afectat este sexul feminin ajungînd pînă la 80% din cazuri. Acești copii se nasc subponderali (mici pentru vîrsta sarcinii). Dezvoltarea lor în general este înceată, întîrzierea mintală este severă. La naștere sînt de obicei hipertonici.

Aspectul clinic al copiilor cu acest defect cromozomial este aproape caracteristic avînd numeroase stigmate. La nivelul capului occiputul este proeminent. Întîlnim frecvent ptoze sau anomalii palpebrale severe. Malformații la nivelul urechilor, ele fiind jos implantate, micrognație,

boltă palatină îngustă, gură mică, degete suprapuse (al doilea pe al treilea). În 50—80% din cazuri există occipital proeminent, halux scurt și dorsiflectat, stern scurt, pelvis mic, sufluri cardiace, hernie inghinală sau ombilicală. Buza de iepure cu sau fără palatoschizis, sutură metopică,

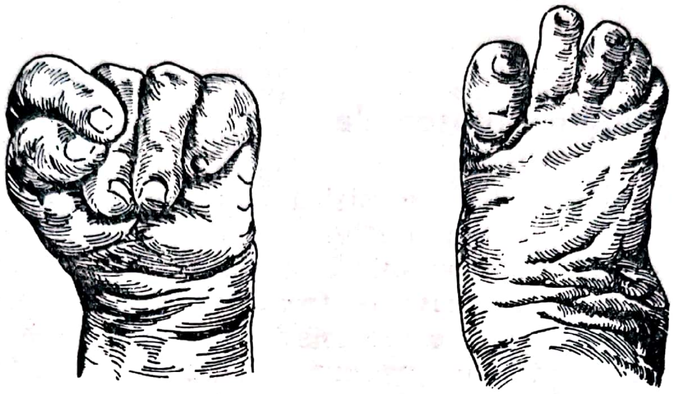


Fig. 73 — Trisomia E 18 (aspectul extremităților) (după D. Smith).

cap turtit transversal, anomalii oculare externe, creastă simiană, hipoplazia unghiilor de la mînă, deviația radială sau cubitală a mîinii, picior ecvin-varus, pterigium colli, pot fi întîlnite frecvent (fig. 72, 73, 74).

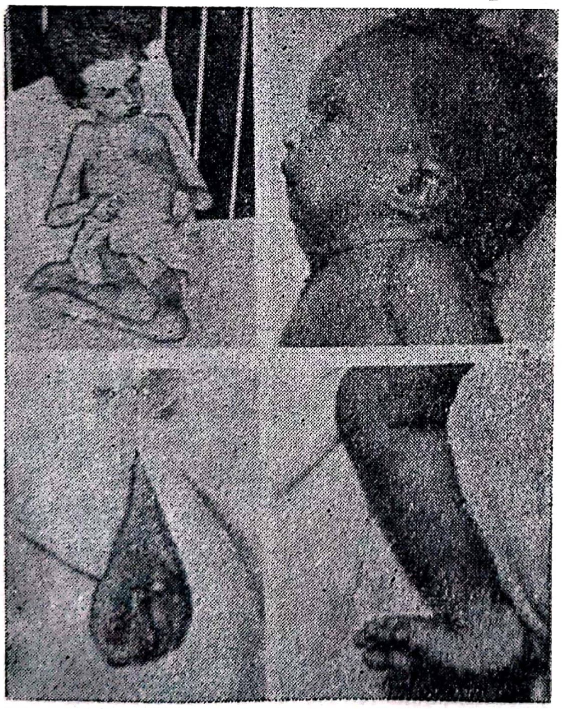


Fig. 74 — Sindrom Edwards (Trisomie E 18).

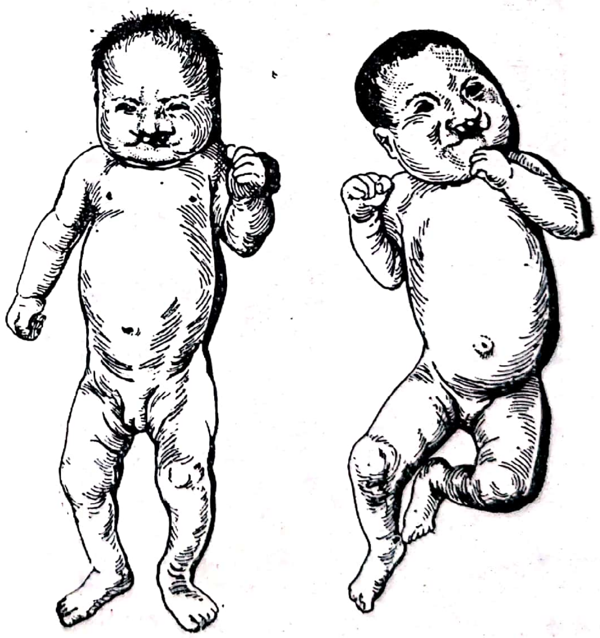


Fig. 75 — Trisomia 13 (aspect general) (după D. Smith).

Aspecte asemănătoare cu frecvența aproape constantă a fisurilor labiopalatine se întîlnesc în trisomia 13 (fig. 75).

Subliniem, pentru a fi bine reținut, că la necropsie în asemenea cazuri găsim comun anomalii cardiace și renale. La gravidele ce dau

naştere acestor feţi, se întîlneşte de obicei hidramniosul, placenta mică în peste 80% din cazuri (după D. W. Smith — 1964). Aceşti copii au de obicei o viaţă scurtă, rar depăşind 6 luni de viaţă.

Monosomiile nu sînt compatibile cu viaţa decît asociate cu trisomii compensatorii.

Anomaliile structurale autosomale

Sindromul mieunatului de pisică sau deleţia parţială a braţului scurt al cromozomului 4 sau 5 (fig. 76). Acest sindrom a fost descris de Lejeune şi colab., asemănînd strigătul sau plînsul copilului cu mieunatul de pisică. În ce priveşte frecvenţa anomaliei, nu există date precise deoarece acest ţipăt caracteristic poate dispare în cursul copilăriei. Nu s-a stabilit pînă în prezent o legătură certă între sindrom şi vîrsta mamei. La aproape 10% din bolnavi deleţia este ereditară fiind transmisă de un părinte fenotipic normal. Aspectul clinic al acestor copii este caracteristic. Sînt prezente microcefalia, hipertelorismul, epicantus, brahicefalie, faţă cu aspect de lună, urechile inserate mai jos, micrognaţie, hipotonie, strabism.



Fig. 76 — Aspectul unui copil cu sindromul mieunatului de pisică (după H. Basnett).



Fig. 77 — Sindromul Grouchy (aspectul masivului facial) (după I. Grouchy).

Ocazional putem întîlni gîtul scurt, atrofie optică, malformaţii cardiace. Mai sînt descrise anomalii autozomale constituţionale mai puţin individualizate din care amintim :

— *Trisomia C* (sindromul El Alfi), caracterizat prin deficienţă mintală şi hipoplazie genitală.

— *Trisomia F* (sindromul Wingmiller), ce se manifestă prin deficiență mintală, criptorhidrie, tulburări de creștere, surditate, retinită pigmentară și cardiopatii congenitale asociate.

— *Trisomia G 22* (sindromul Hayward-Bower) ce se manifestă prin deficiență mintală, hemangioame, anomalii ale coloanei vertebrale etc.

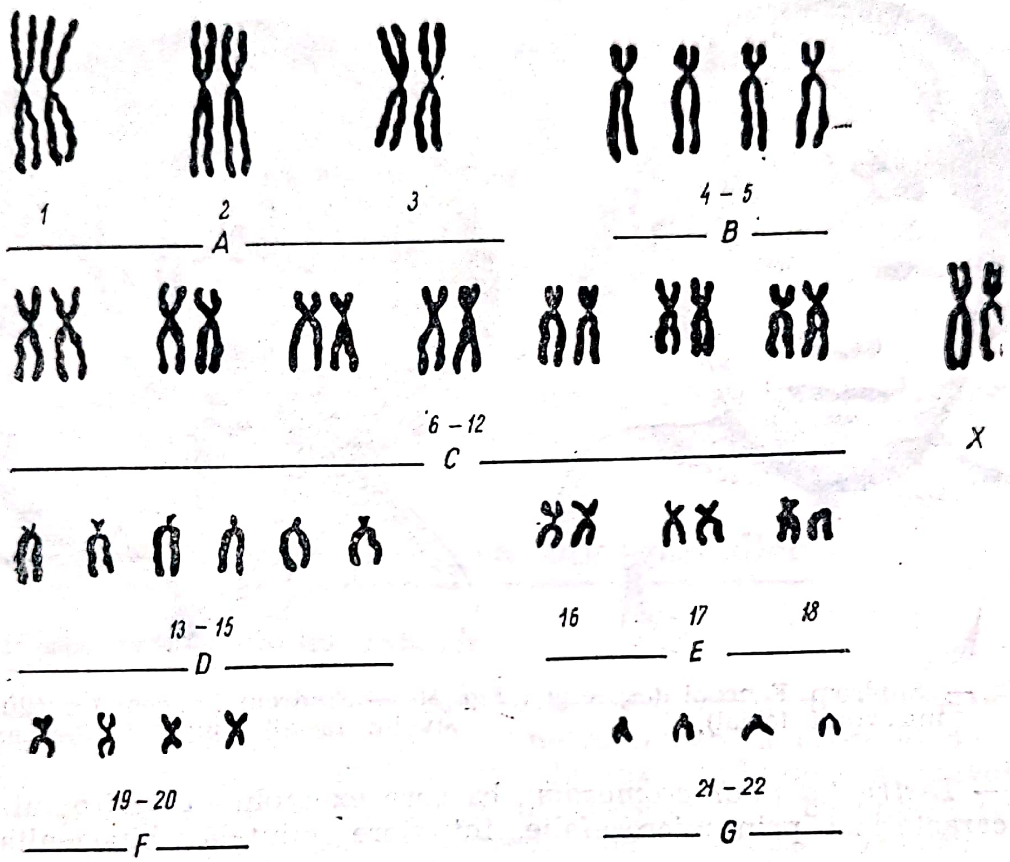


Fig. 78 — Aspectul cariogramei la un pacient cu deleția cromozomului 18 (după I. Grouchy).

— *Anomaliile autozomilor E 16* pot consta în spina bifida, torticolis, sau sindrom Pierre Robin.

Mai sînt descrise și alte anomalii structurale autozomale cum ar fi deleția brațului scurt al cromozomului 4 ce se manifestă prin statură mică, întîrziere mintală, microcefalie, hipertelorism, strabism etc.

— *Deleția brațului lung* al cromozomului 18, boală descrisă de Grouchy și colab. în 1964. Clinic, se caracterizează prin întîrziere mintală, hipoplazia etajului mijlociu al feței, malformații genitale, noduli subcutanați la comisurile bucale, degete lungi și conice, statură mică; deleția brațului scurt al cromozomului 18; deleția brațului lung al cromozomului 21 (fig. 77, 78).

— *Aberația structurală a unui extracromozom G1* (sindromul Schmid-Fraccaro sau sindromul ochi de pisică) care se manifestă clinic prin hipertelorism cu ușoară oblicitate a fantelor palpebrale, prin coloboma irisului, imperforația anală, deficiență mintală, anomalii cardiace, malformații urinare etc.

— *Ring cromozomii* (A, 5, C, D, E, 16, 17, 18 și X). În fiecare din aceste anomalii semnul universal este întîrzierea mintală.

— *Ring cromozomul D* : cromozomul implicat aparține perechii 14. Clinic, se manifestă prin absența degetului mare, întîrziere mintală și alte malformații.



Fig. 79 — Sindrom Fanconi (aspectul masivului facial).



Fig. 80 — Sindrom Fanconi (profilul masivului facial) (după J. German).

— *Distrucția unor cromozomi*, ca spre exemplu în sindromul Fanconi caracterizat prin microcefalie, întîrziere mintală, hipogenitalism,

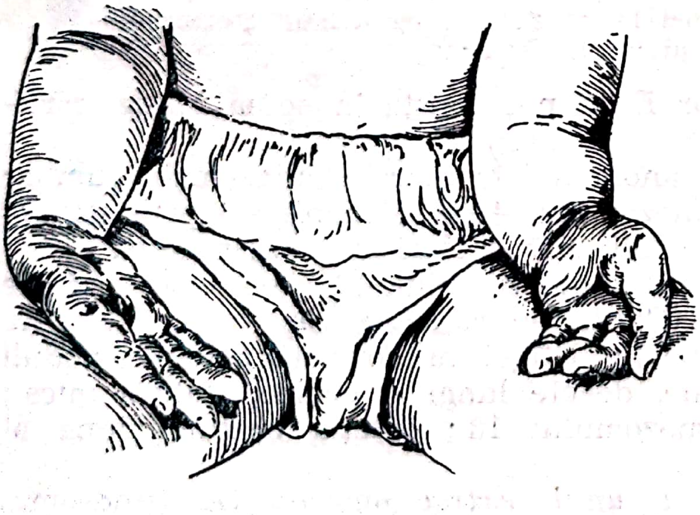


Fig. 81 — Sindrom Fanconi (aspectul membrelor superioare malformate) (după J. German).

anomalii scheletice, anemie, malformații cardiace și renale (fig. 79, 80, 81, 82).

Există anomalii și boli autozomale cîștigate sub influența unor factori de mediu în parte cunoscuți (radiații, substanțe chimice, virusuri)

dar majoritatea necunoscuţi. Tablourile morbide cunoscute conturează în general malformaţii complexe şi hemopatii maligne. Modificările cromozomului PH_1 (respectiv G21) este implicat în mieloleucoză iar CH_1

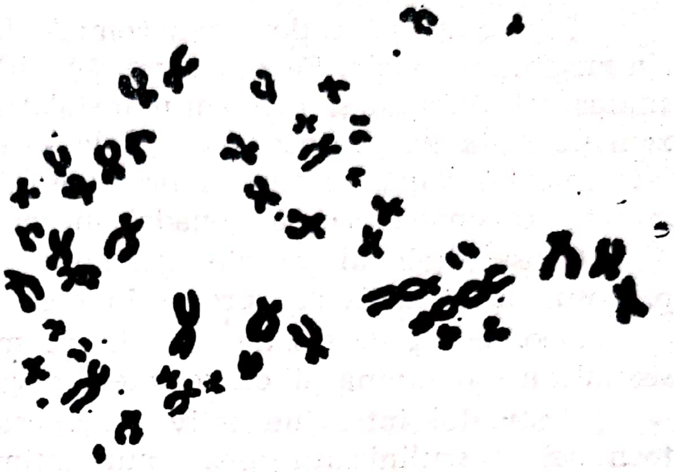


Fig. 82 — Sindrom Fanconi (aspectul cariogramei : distrucţia a numeroşi cromozomi) (după J. German).

în limfoleucoză. În această categorie sînt încadrate şi plasmocitoamele, anemia Fanconi şi boala Bloom (eritemul telangiectatic).

Aberaţii gonozomale şi disgeneziile gonadice*

Anomaliile cromozomilor sexuali

În etiologia disgeneziilor gonadale rolul cromozomilor este bine stabilit. Autozomii şi gonozomii sînt necesari pentru procesul de structuralizare a progonadei. Cromozomii de sex condiţionează dezvoltarea gonadei şi implicit a bateriei enzimatice care asigură biosinteza hormonală specifică. După realizarea procesului de biogeneză, gonozomii menţin structura şi funcţia gonadei pe tot parcursul evoluţiei sale. În acelaşi timp gonozomii par să controleze receptivitatea specifică a ţesuturilor la hormonii gonadici. De aceea orice leziune a cromozomilor şi în special a gonozomilor are implicaţii multiple : alterarea procesului de gonadogeneză (disgenezia morfologică) şi implicit a procesului de biosinteză hormonală (disgenezia funcţională) ; alterarea reactivităţii structurilor la hormonii specifici (disgenezia receptorilor).

Modificările cromozomiale sînt multiple : modificări de număr (cromozomi în minus sau în plus), modificări morfologice (deleţii, translocaţii, izocromozomi, cromozomi în inel).

Răspîndirea anomaliilor poate fi diferită : uneori interesează organismul în totalitate, alteori numai structurile derivate dintr-o anumită foiţă embrionară sau numai cele dintr-un anumit mugure de dezvoltare al unui organ sau ţesut.

Anomalia cromozomială poate să apară în orice moment al evoluţiei ontogenetice.

---

* După „Endocrinopatiile genetice" de Şt. M. Milcu şi colab. Ed. Academiei, 1968.

Deci momentul apariției, răspîndirea și frecvența anomaliilor cromozomiale sînt factorii din a căror combinare rezultă întreaga diversitate a disgeneziilor gonadale.

Consecința alterației cromozomiale la nivelul gonadei este disgenezia morfofuncțională. Ea poate îmbrăca diferite forme în raport cu intensitatea, răspîndirea și momentul instalării tulburării. Anomaliile cromozomiale instalate precoce, încă de la începutul formării oului, sau apărute imediat după, în timpul primelor diviziuni mitotice, alterează formarea progonadei sau a gonadei în momentul formării sale.

Consecințele disgeneziei gonadice. Disgenezia gonadică alterează procesul de sexualizare, proces în care gonada intervine activ.

Deoarece procesul de sexualizare masculină este diferit de cel de sexualizare feminină și consecințele disgeneziilor vor fi diferite.

Testiculul intervine activ în procesul de masculinizare. Prin factorii săi masculinizanți (principiul antimüllerian, virilizant și testosteron) el se opune feminizării pasive orientînd structurile gonoforice, organele genitale externe și caracterele sexuale secundare în sens masculin.

Disgenezia compromite parțial sau total capacitatea masculinizantă a testiculului. Compromiterea poate interesa toți factorii de masculinizare sau numai unul dintre ei. Rezultă tulburări în formarea organelor genitale interne (disgenezii de tract genital intern) și/sau ale organelor genitale externe (disgenezii ale organelor genitale externe) și tulburări în sexualizarea hormonală (disgenezii hormonale). Dacă compromiterea unui principiu masculinizant este totală, sectorul de sexualizare dependent de acest principiu se va structuraliza pasiv în sens feminin. Dacă compromiterea este parțială, sectorul respectiv se va masculiniza incomplet.

În raport cu numărul factorilor masculinizanți compromiși și cu intensitatea compromiterii se pot forma teoretic numeroase forme.

În toate aceste forme gonada este sau a fost testicul. Unul sau toate celelalte elemente ale sexualizării sînt fie incomplet masculinizate, fie total feminizate pasiv. Alături de aceste forme există însă și disgenezii orhitice în care feminizarea se face activ. Este cazul testiculului feminizant care secretă atît testosteron cît și estrogeni.

Așadar, disgenezia orhitică poate crea : forme cu masculinizare incompletă, forme cu ambosexualizare sau forme cu feminizare activă.

Din categoria formelor de disgenezie orhitică cu masculinizare parțială se cunosc : sindromul testiculelor rudimentare, sindromul Klinefelter, sindromul Del Castillo, sindromul blocajului de spermatogeneză, Turner-ul masculin, disgenezia orhitică pură tardivă.

Formele de disgenezie orhitică în care caracterele sexuale sînt total sau parțial în discordanță cu sexul gonadic (testicul) au fost denumite, cu un termen generic, pseudohermafroditisme masculine. Această categorie include forme foarte variate. Pe măsura acumulării de material clinic, din marea grupă a pseudohermafroditismelor masculine au

fost individualizate forme particulare bine conturate : disgenezia orhitică pură survenită între luna a III-a şi a V-a, sindromul Turner cu schiță de virilizare, disgenezia gonadală mixtă, unele forme ale sindromului Klinefelter, testiculul feminizant cu androgenizare pubertară, testiculul feminizant forma Morris. Rămîn însă o serie de pseudohermafroditisme masculine neclasificate. Aspectul lor clinic este polimorf. Propunem ca ele să constituie „forma comună“ a pseudohermafroditismelor masculine. Este foarte probabil ca din ele să se izoleze noi forme nosologice.

Consecințele disgeneziei ovariene. Rolul ovarului în procesul de sexualizare embrionară este pasiv. El intervine activ numai în sexualizarea hormonală pubertară şi postpubertară. Din această cauză, în marea majoritate a cazurilor, disgeneziile ovariene nu par să altereze procesul de sexualizare embrionară. Bolnavii au organe genitale externe feminine şi numai la pubertate devine evidentă insuficiența hormonală gonadală. Feminizarea pubertară se face incomplet sau nu se face deloc, organismul rămînînd hormonal nesexualizat. Este cazul disgeneziilor ovariene de tip sindrom Turner cu schiță de feminizare, disgenezia ovariană pură, sindromul ovarelor mici, sindromul ovarelor nefuncționale, sindromul ovarelor paupere. Simptomul principal al acestor disgenezii ovariene este amenoreea primară sau amenoreea secundară survenită curînd după instalarea menarhei.

Uneori ovarul disgenetic poate deveni producător de hormoni androgenizanți. Fireşte, în acest caz procesul de sexualizare va fi modificat. Vor apare elemente heterosexuale : modificări ale gonoforelor interne, ale organelor genitale externe şi (sau) ale sexualizării hormonale. Aceste forme de intersexualitate alcătuiesc pseudohermafroditismul feminin, deoarece gonadele sînt ovare. Din această categorie fac parte aşa-zisul „ovar masculinizant“ şi unele forme ale sindromului Stein-Leventhal.

O formă particulară de disgenezie gonadală o constituie hermafroditismul adevărat. Această intersexualitate se caracterizează printr-o ambosexualitate gonadică, morfologică şi funcțională. Organismul respectiv posedă simultan atît structuri gonadale masculine cît şi feminine. Ambele structuri sînt disgenetice dar funcționale, eliberînd atît hormoni masculinizanți, cît şi hormoni feminizanți, care vor determina o bisexualizare activă a organismului.

Alături de tulburările procesului de sexualizare ale organelor genitale interne şi externe, disgenezia gonadală determină o serie întreagă de alte modificări. Astfel, creşterea în lungime a organismului şi proporția dintre diferitele sale segmente sînt modificate. De asemenea, lipsa hormonilor gonadici strică echilibrul endocrin al organismului şi prin el echilibrul nervos, metabolic etc. În felul acesta, disgeneziile devin tulburări ale întregului organism, tulburarea procesului de sexualizare rămînînd manifestarea majoră.

Pe baza elementelor expuse anterior se poate efectua o clasificare a diferitelor forme disgenetice :

Disgenezii

- I — **progonadale**
  - sindromul Turner clasic
  - disgenezia progonadală pură
- II — **gonadale**
  - orhitice
    - disgenezia orhitică pură (unele forme)
    - sindromul testiculelor rudimentare
    - sindromul Turner masculin
    - sindromul Klinefelter (unele forme)
    - sindromul Del Castillo
    - blocarea de spermatogeneză
    - forme particulare ale P H M
      - testiculul feminizant cu androgenizare pubertară
      - testiculul feminizant, forma Morris
      - disgenezia orhitică pură (unele forme)
      - disgenezia gonadală mixtă
      - sindromul Klinefelter (unele forme)
      - Turner cu fenomene de virilizare
    - forme comune ale pseudohermafroditismului masculin
  - ovariene
    - Turner cu schiță de feminizare
    - disgenezia ovariană pură (unele forme)
    - sindromul ovarelor nefuncționale
    - sindromul ovarelor paupere
    - P H F
      - ovarul masculinizant
      - sindromul Stein-Leventhal
- III — **ambogonadale :** hermafroditismul adevărat.

Dintre aceste disgenezii ne vom opri la cîteva care sînt mai frecvente :

1. **Sindromul Turner**. Este o boală ce se caracterizează prin fenotip feminin, nanism, anomalii morfologice, disgenezie gonadică (ovariană), diverse malformații asociate și aberație gonozomală. Deficitul mintal în asemenea cazuri este moderat. În privința frecvenței pare a se întîlni 1/1500 nou-născuți dar numărul pare a fi mai frecvent dacă se analizează fetii avortați spontan.

Forma tipică a acestui sindrom așa după cum îi spune numele a fost delimitat în anul 1938 de către T u r n e r (fig. 83, 84, 85). În acest sindrom există un număr redus de cromozomi 45 prin lipsa unui cromozom sexual x (cariotipul este xo). Cele mai comune malformații congenitale asociate acestui sindrom sînt fața atipică, rotundă, în formă de cupă de pe cărțile de joc. Gîtul scurt palmat, accentuat pterigyum colli, ce se întîlnesc în aproape 40% din cazuri, limfedemul congenital la extremități, în special la mîini și picioare în 30% din cazuri, coarctația aortei în 20%, cubitus valvus și metacarpianul patru mic în 50% din cazuri, arcade palatine înalte, unghiile hipoplazice, microtelie, la

nivelul tegumentelor prezența nevilor pigmentari și predispoziție la formarea de cheloide, urechile late și jos implantate, torace lățit în formă de scut. Se mai întîlnesc anomalii oculare, anomalii otice cu predispoziție pentru otita medie, cu scăderea auzului de tip perceptiv și anomalii renale în aproximativ 50% din cazuri.

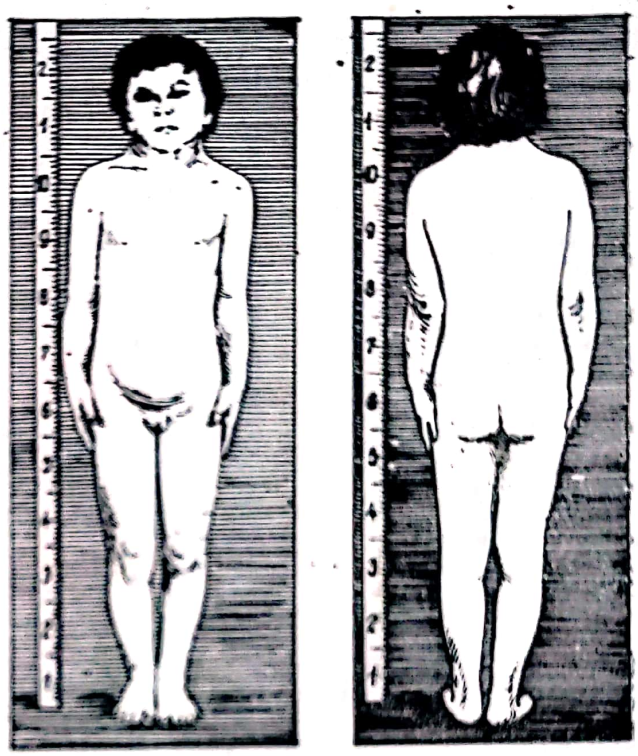


Fig. 83 — Bolnavă cu sindrom Turner și cariotip XO/XYY (după Șt. M. Milcu).

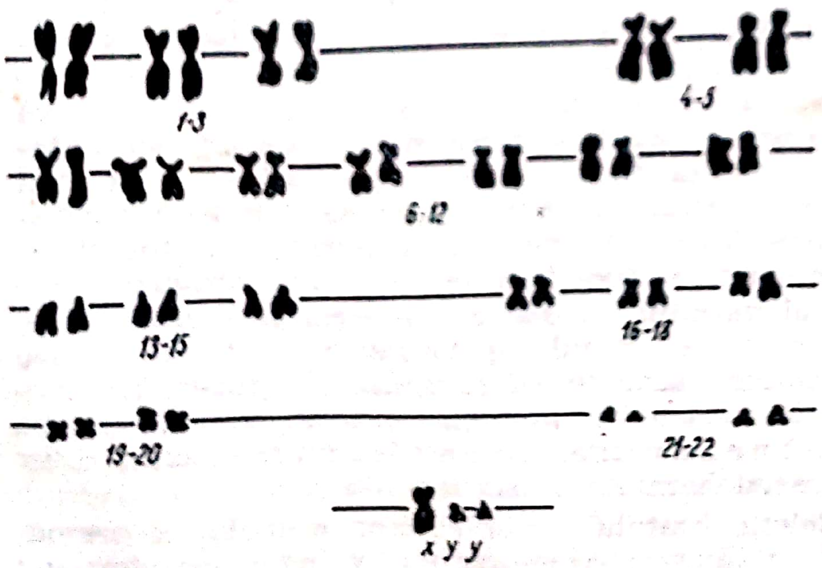


Fig. 84 — Cariotip XYY (după Șt. M. Milcu).

Întîlnim adesea tulburări de vorbire în ciuda unei inteligențe relativ acceptabile. Maturația scheletului este întîrziată înainte de pubertate. Diminuarea mineralizării miinilor, picioarelor este comună. Înfățișarea în general este tipică, prin statura mică, torace lățit în formă

de scut, gît scurt și mandibulă mică, creșterea numărului nevilor pigmentari, lipsa gonadelor.

Disgenezia (sau agenezia gonadică) este caracteristică pentru diagnostic. Absența sau aspectul rudimentar al ovarelor (albuginee subțire, absența foliculilor de Graaf). Atrofia ovarelor induce amenoree primară și sterilitate. La pubertate, labiile rămîn infantile, uterul este mic, atrofic, pilozitatea pubiană și axilară redusă, sînii insuficient dezvoltați. Semnele biologice se observă după vîrsta de 12 ani, creșterea importantă a titrului gonadotrofinelor urinare (25—100 us/zi) și absența eliminării estrogenilor în urină. Foarte rar apare un grad de feminizare la pubertate și în unele cazuri se descrie și prezența fertilității. Întîrzierea creșterii intrauterine este comună. Există o predilecție pentru sarcinile gemelare. Aproximativ 5% din avorturile spontane se bănuiesc a avea cariotipul xo. Se estimează că 1% din toți zigoții sînt xo, dar mai puțin de 5% supraviețuiesc la termen. Mortalitatea crește însă în perioada copilăriei.

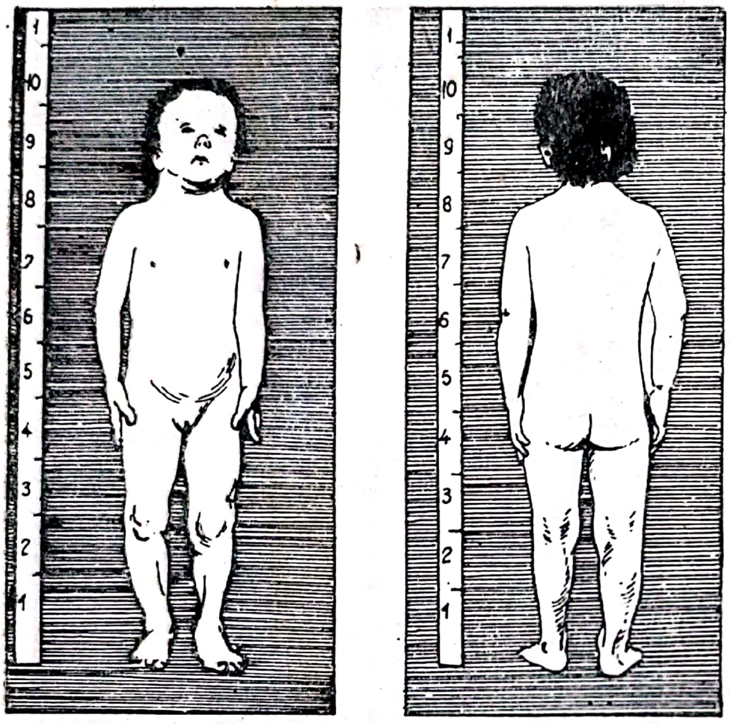


Fig. 85 — Sindrom Turner (după Șt. M. Milcu).

Aberația gonozomală (determinismul gonozomal). În anomalia cromozomială legată de sex, tipică, în care cromatina sexuală este negativă, a fost prima dată descrisă de F o r d în care există 45 cromozomi prin lipsa unui cromozom sexual x. Acest lucru se datorează nondisjuncției în perioada meriotică din timpul gametogenezei. În aproximativ 80% din cazuri, cromatina sexuală este negativă. Cariotipul este 45 x (complement xo al garniturii cromozomale). Au fost raportate și numeroase alte configurații ale formulei gonozomale constituția xx (cu amenoree primară și absența sexualizării secundare la pubertate), mozaicismul în cele mai variate combinații : xo/xx, xo/xy, xo/xxx, xo/xx/xxx. M. G e o r m ă n e a n u citează că a găsit un mozaicism xo/xx la un copil de 5 ani cu pseudohermafroditism feminin.

Constituția xo, deleția brațului scurt al cromozomului x precum și izocromozomul de braț lung al cromozomului x induc mai frecvent pterigyum colli, limfedemul congenital, epicantusul și coarctația aortei. Se pare că brațul scurt al cromozomului x este acela care conține cei mai mulți factori de feminizare. Cele mai comune malformații asociate sînt : cardiopatiile congenitale (coarctația sau stenoza aortică), malformațiile pieloureterale (rinichi în potcoavă), malformațiile scheletului,

mîini şi picioare plate, police scurt, hipoacuzie, nevi pigmentari, manifestări oculare, strabism paralitic, ptoză, epicantus, coloboma, hipertelorism.

Tratamentul anomaliei este orientat spre corectarea anomaliei şi corectarea infantilismului sexual. În cazurile cu fenotip feminin cu creşterea urinară a gonadotrofinei, tratamentul hormonal cu estrogeni se va începe de la vîrsta de 13 ani, continuu 3—4 luni şi apoi ciclic cu pauze pînă la dezvoltarea caracterelor sexuale secundare. Gonadectomia se recomandă în cazurile cu mozaicism (xo/xy) deoarece în asemenea cazuri creşte riscul neoplasmului gonadic.

Disgenezia gonadală xy. Acest termen este folosit pentru bolnavii care au fenotip feminin iar la cariotipul xy lipsesc gonadele, există infantilism sexual de statură normală sau chiar înaltă, însă lipsesc stigmatele caracteristice sindromului Turner. În aceste cazuri, seminomul şi gonadoblastomul sînt semnificativ crescute. Transmiterea acestei boli pare a fi legată de cromozomul x recesiv sau sex-linkat autosomal dominant.

Sindromul Turner masculin. Aceşti bolnavi sînt fenotipic de aspect masculin, sînt de statură mică, prezintă anomalii diferite celor din sindromul Turner. Frecvent hipoplazie şi lipsa de coborîre a testiculelor. Sînt descrise asemenea cazuri cu fenotip masculin cu anomalie cromozomală legată de sex cum ar fi xo/xy sau xo/xyy. Sindromul Turner masculin trebuie diferenţiat de sindromul disgeneziei gonadale tipice. În primul caz, pacienţii au un facies caracteristic cu ptoze palpebrale, fantă palpebrală antimongoloidă, baza nasului turtită, statură mică, malformaţii ale urechilor.

Anomaliile cardiace sînt cele mai comune în special defectul septal atrial sau stenoze pulmonare. Toracele excavat, cubitus valgus şi tulburări mintale sînt semne frecvent asociate. Aplazia sau hipoplazia testiculară este evidentă, cu deficienţă în funcţia androgenică. Cauza acestui sindrom este neelucidată, pare a fi totuşi o deleţie a cromozomului sexual sau a autozomilor, sau poate fi datorită unor mutaţii genice.

2. **Disgenezia gonadală pură.** Disgenezia gonadală pură cuprinde toate cazurile în care gonada sau nu s-a format, sau a dispărut înainte de a se diferenţia ca ovar sau testicul deci în stadiul de progonadă.

Aceste disgenezii pot fi de trei categorii : progonadele pure, ovariene pure sau orhitice pure.

În disgenezia *progonadală pură* se instituie înainte de diferenţierea mai sexuată a gonadei, mutaţii se manifestă în primele zile ale dezvoltării embrionare, factorii genetici sau nu au iniţial procesul de formare al progonadei sau atît informaţia de evoluţie, cît şi de menţinerea structurii au fost abolite. În aceste condiţii se vor edifica pasiv structuri genitale interne şi externe de tip feminin dar hipoplazice, iar la pubertate nu vor lua procesul de sexualizare, iar organismul rămîne nediferenţiat sexual (fig. 86).

În disgenezia *ovariană pură,* gonada feminină există o perioadă de timp după care intervine dispariţia ei care poate fi în orice moment al evoluţiei autogenetice. Acest sindrom apărut înainte de pubertate se

aseamănă cu disgenezia progonadă pură, iar după pubertate nu a fost încă semnalat.

Disgenezia *orhitică pură* al cărei mecanism de apariție este asemănător cu al celorlalte se caracterizează prin agonadism, caractere sexuale secundare deficitare (fig. 87), ginecomastie, organe genitale externe infantile.

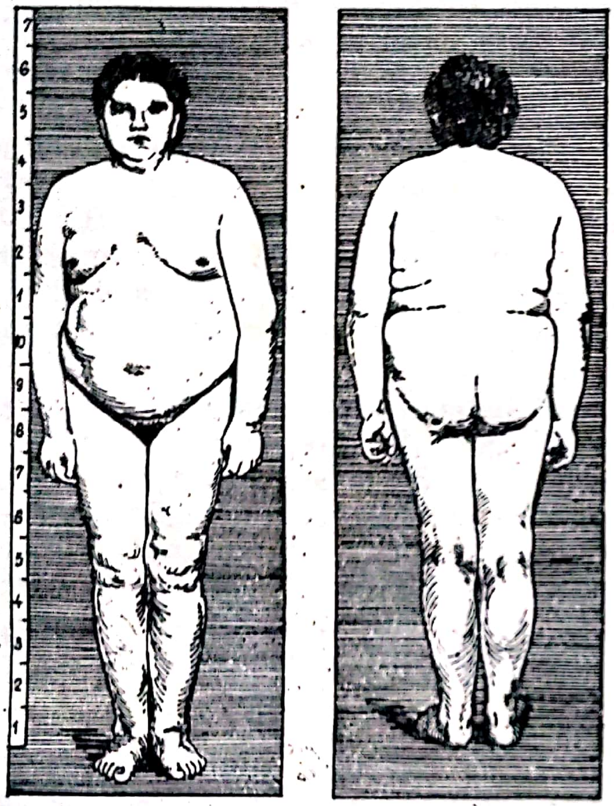
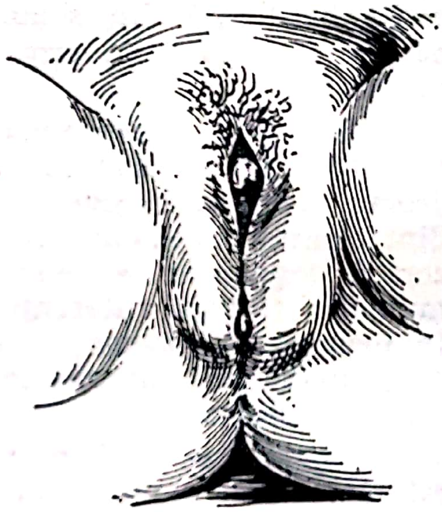


Fig. 86 — Disgenezie progonadală pură (după Șt. M. Milcu).

Fig. 87 — Disgenezie orhitică pură (aspectul organelor genitale externe) (după Șt. M. Milcu).



3. **Disgenezia tubilor seminiferi (sindromul Klinefelter).** Boala a fost descrisă de K l i n e f e l t e r în 1942 și determinată ulterior cromatinic în 1956 și cromozomal în 1959. Este cea mai comună aberație cromozomială gonozomală, avînd cariotip xxy, fiind asociată cu prezența cromatinei sexuale și disgenezia tubilor seminiferi. Este cea mai comună afecțiune a hipogonadismului masculin, caracterizat fiind prin fenotip masculin, testicule mici (sub 3 cm lungime) și de consistență dură, afectînd perioada adultă cînd întîlnim azoospermia și sterilitatea. În timpul perioadei puberale întîlnim frecvent ginecomastie, deficiențe androgenice cu semne de eunucoidism, prezente în aproape jumătate din cazuri. Excreția în urină a gonadotrofinei este crescută, frecvent întîlnim criptorhidism.

Acești pacienți au tendință la creștere excesivă în înălțime ; caracteristic este disproporționalitatea în lungime a picioarelor ce poate fi detectată înainte de pubertate. Fuziunea epifizală nu este întîrziată. În aceste cazuri, vom întîlni în perioada de adolescență, membrele inferioare excesiv de lungi la băieți cu testicule mici de consistență dură, prezentă fiind ginecomastia și o slabă dezvoltare a caracterelor sexuale secundare. Incidența tulburărilor în dezvoltarea intelectuală este

în jur de 0,8% la băieții din instituțiile în care sînt internați băieți cu defecțiuni mintale și la care se constată pozitivitatea cromatinei sexuale.

Frecvența acestui sindrom este de aproximativ 1/500 băieți și aproximativ 30/14526 nou-născuți la care s-a depistat prezența cromatinei sexuale. Dintr-un studiu pe 18 copii care au prezentat cromatină sexuală analizați de Maclean și colab. 12 aveau cromozomi sexuali xxy, un caz avea xxyy cromozom sexual și 5 aveau xy/xxy mozaicism. Forma tipică a acestei aberații cromozomiale sexuale a fost descrisă prima dată de Iacobs, Strong și Ford, sub forma xxy, cromozom sexual și numărul total de cromozomi 47. Acest cariotip xxy poate deriva de la nondisjuncția cromozomilor sexuali în timpul diviziunii meiotice a gametogenezei, sau de la nondisjuncția de la începutul diviziunii zigotului (perioada mitotică).

Evidențierea acestor două mecanisme a fost evidențiată. Este demn de reținut deci că în majoritatea cazurilor de sindrom Klinefelter cromatina sexuală este prezentă în nucleii celulelor mucoasei bucale (test Barr pozitiv asemănător sexului feminin).

În acest sindrom sînt prezente tulburări hormonale și enzimatice. Gonadotrofinele urinare sînt crescute. Eliminarea urinară a 17-cetosteroizilor este scăzută în majoritatea cazurilor. Se constată deci, că funcția hipofizară este crescută pe linie gonadotrofică, ca urmare a influenței negative a hormonilor gonadici asupra hipofizei (funcția gonadică este scăzută). Există autori care au găsit creșterea activității fosfatazei alcaline leucocitare (Weber și colab. în 1965). Există mai multe variante ale sindromului Klinefelter.

— *Varianta xxyy.* Bolnavii din acest grup sînt de statură înaltă, membrele inferioare mult mai lungi decît bolnavii grupului xxy. Mulți din acești bolnavi au întîrziere mintală, analiza cromozomală arată prezența tipului xxyy. Această formă de anomalie ar rezulta din erori succesive în prima și a doua diviziune meiotică în spermatogeneză și fertilizare, a unui ovul x cu un spermatozoid xyy.

— *Varianta xxxxy.* În această anomalie, pe lîngă întîrzierea mintală severă s-au întîlnit variate malformații cum ar fi anomalii scheletice, hipoplazia organelor genitale externe, testicule mici și necoborîte, prognatism, epicantus, hipertelorism, strabism, turtirea bazei nasului, malformații ale urechilor. S-au mai descris și anomalii congenitale cardiace, microcefalie, palatoschizis. În acest tip de anomalie cromozomul extra x masculin este de origine maternă.

— *Varianta xxxxxy* — cuprinde anomalii ca epicantus intern, fantă palpebrală mongoloidă, limitarea pronației cotului, nanism, întîrziere mintală etc.

— *Sindromul xyy.* Această anomalie cromozomială legată de sex se întîlnește ocazional la aproximativ 1/500 băieți născuți. Acest grup de anomalii este puțin studiat, dar în general fenotipul este masculin cu hipogonadism și testicule necoborîte în scrot, statura înaltă și acnee severă. Caracterele impulsive și criminalii par a avea acest cariotip. Studii recente au arătat că acest tip s-ar întîlni și în unele psihopatii.

— *Aberația structurală a cromozomului y :* structura cromozomului y este foarte polimorfă, este una din aberațiile structurale cele mai

discutate. Nu se cunosc cu exactitate consecințele biologice și expresia fenotipică a acestei aberații.

4. **Trisomia x.** Este aberație gonozomală avînd cariotip 47, xxx cu cîte 2 corpusculi sexuali cromatinieni în celulele epiteliale. Frecvența acestui sindrom a fost apreciată prin determinarea cromatinei sexuale la nou-născuții de sex feminin, precum și la femei cu întîrziere mintală, internate în diferite instituții speciale. Ponderea pare a fi 1,33/1000 (Mc.Lean — 1961) și 1/2000 (Polani — 1966). Acest sindrom se întîlnește frecvent la oligofrenice. Datele din literatură relevă că sindromul xxx este mai frecvent la mamele sub 20 de ani și peste 40 de ani. La baza acestui sindrom stă tot nondisjuncția, ce poate să apară în spermatogeneză, dar datele arată că ar fi mai frecventă în ovogeneză.

Există și în acest sindrom mai multe variante. Din punct de vedere clinic, indivizii ce poartă această anomalie nu au un fenotip special. Din punct de vedere intelectual se mențin la un nivel mediu dar se poate întîmpla ca în variantele cu xxxx sau cu xxxxx întîrzierea mintală să fie mai pronunțată. Tulburările sexuale sînt variabile. Sînt descrise femei fecunde care au dat naștere la copii normali. Există o altă categorie cu infantilism genital, sterilitate, amenoree secundară sau menopauză precoce. Malformațiile sînt rare și necaracteristice: microcefalie, gît palmat, aspect mongoloid, cutis laxa, ectrodactilie, anomalii ale coloanei vertebrale, microftalmie. Hormonal, gonadotrofinele urinare pot fi crescute, iar eliminările de estrogeni scăzute.

— *Pentasomia x* (constituția xxxxx) prezintă : statură mică, întîrziere mintală, mîini mici, clinodactilia degetului mic, fante palpebrale cu oblicitate mongoloidă, persistența canalului arterial. Putem întîlni însă și alte variante complexe, dar mai puțin studiate.

Sindroame intersexuale (fig. 87 bis)

1. **Pseudohermafroditismul feminin** (fig. 88, 89). Este un sindrom de intersexualitate în care sexul genetic, gonadele și organele genitale interne sînt feminine, în schimb organele genitale externe au un grad de diferențiere masculină. Acest sindrom este congenital și uneori creează reale dificultăți în stabilirea diagnosticului la naștere. Prader clasifică diferențierea heterosexuală în felul următor:

— tipul I — vulva este normală, de tip feminin, unicul simptom este hipertrofia clitoridiană ;

— tipul II — prezintă hipertrofie clitoridiană, un mic vestibul în care se deschid orificiile vaginale și uretrale ;

— tipul III — clitoris voluminos, acoperit cu un preput, la baza lui un orificiu prin care se ajunge în sinusul urogenital, în profunzime se găsesc orificiile uretral și vaginal. Labiile mari sînt hipertrofiate, unite posterior, luînd un aspect de scrot ;

— tipul IV — hipertrofia clitorisului este mare, uretra se deschide la baza lui, labiile mari sînt mult dezvoltate, limitînd scrotul. Organele genitale externe au aspectul unui hipospadias perineal sau penian ;

— tipul V — masculinizarea este completă. Anomaliile genitale externe sînt efectul dozelor mari de hormoni androgeni suprarenali care acționează în perioada de diferențiere a organelor genitale externe. S-a stabilit că pentru a ajunge la o masculinizare de tip V acțiunea androgenilor trebuie să se producă la vîrsta embrionară de 10—11 săptămîni (embrion de 45 mm), pentru tipul IV la vîrsta de 12 săptămîni

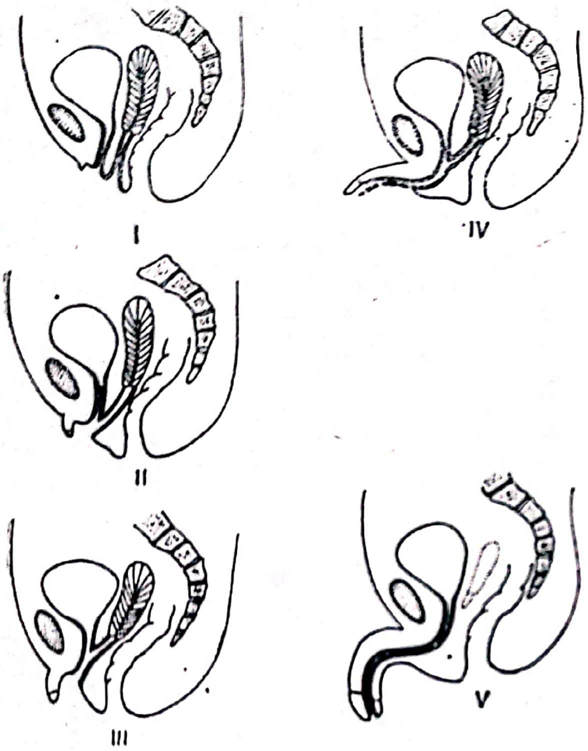


Fig. 87 bis — Tipurile de intersexualitate a organelor genitale externe și a sinusului urogenital.

I — Structuri perfect diferențiate. *II* — Început de hipertrofie clitoridiană. *III* — Cavitate sinusiană în care se deschide uretra și vaginul. *IV* — Penis hipospad. Corpii cavernoși lipsesc, uterul prezent. *V* — Diferențiere musculară.

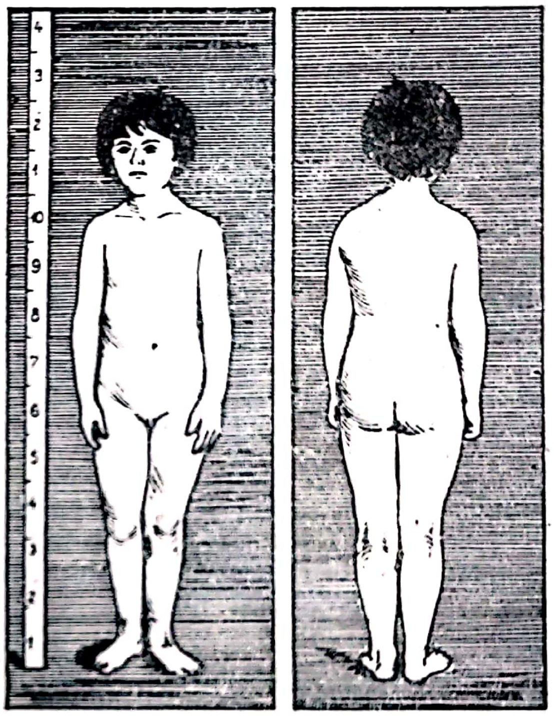


Fig. 88 — Pseudohermafroditism feminin (după Șt. M. Milcu).

(embrion de 70 mm), tipul III la 14 săptămîni (embrion de 100 mm), tipul II — 16 săptămîni (embrion de 120 mm), tipul I — 20 săptămîni (embrion de 160 mm).

Cea mai comună cauză a pseudohermafroditismului este hiperplazia congenitală suprarenală. Cauza acestei hiperplazii este o tulburare metabolică congenitală ce se manifestă prin deficiența unor enzime necesare în sinteza cortizolului. Această hiperplazie congenitală poate produce deficiențe în 21-hidroxilaze, 11-beta-hidroxilaze și 3-beta-hidroxi-dehidrogenază. Modul de transmitere a acestei anomalii pare a fi autosomal recesiv. Pseudohermafroditismul feminin se împarte după cauze în felul următor :

Pseudohermafroditismul feminin prin hiperplazie congenitală suprarenală (fig. 90). Este datorit unei enzimopatii în steroidogeneza suprarenală. Este o formă congenitală cu evoluție progresivă. Frecvența este

estimată la 1/53.000 născuţi vii. Deficitul enzimatic suprarenal are drept consecinţă producerea în exces de hormoni androgeni apărută din epoca embrionară şi care persistă toată viaţa.

Diferenţierea sexuală în viaţa embrionară depinde de doza hormonală şi de precocitatea acţiunii ei, care imprimă tractului genital extern un caracter masculin.

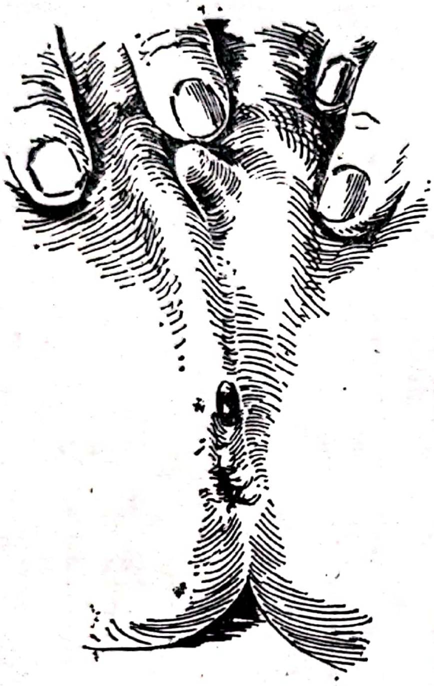


Fig. 89 — Pseudohermafroditism feminin (aspectul organelor genitale externe) (după Şt. Milcu).

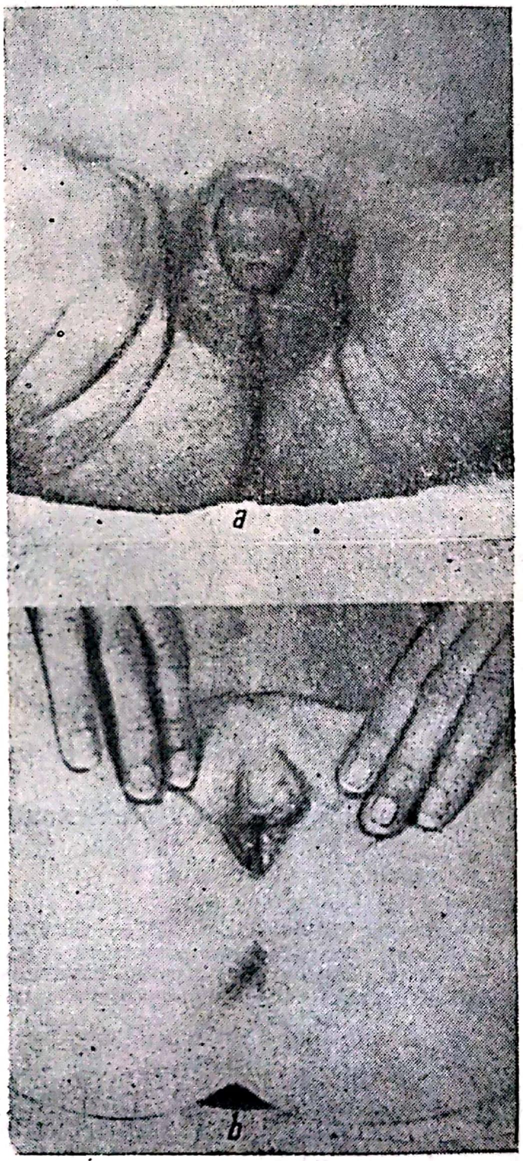


Fig. 90 — Pseudohermafroditism feminin prin hiperplazia glandei suprarenale.
a — organele genitale externe. *b* — hipertrofia de clitoris.

În perioada neonatală poate apare sindromul deperdiţiei cloruro-sodice (sindrom Debre-Fibiger), cu vărsături, crize de deshidratare, colaps, perturbări electrolitice de tip Addisonian.

În prima copilărie creşterea este exagerată, dezvoltarea musculară excesivă şi apar primele semne de virilizare.

În a doua copilărie creşterea încetineşte, rezultă o hipotrofie staturală, virilizarea se accentuează, clitorisul creşte, părul sexual ia o dezvoltare de tip masculin. Hipertrofia şi erecţiile clitoridiene duc la masturbare.

La pubertate tractul genital nu se dezvoltă, menstruaţia nu apare, în schimb se dezvoltă caracterele androgenice de aspect masculin. Com-

portamentul este masculin pe toate planurile de activitate. În apropierea climacteriului pot apare complicaţii metabolice : diabet, obezitate, hipertensiune arterială. Din punct de vedere hormonal, 17-cetosteroizii urinari sînt crescuţi. Dozările cromatografice evidenţiază valori crescute ale aldosteronului, pregnandiolului şi 11-hidroxiandrosteronului.

Pseudohermafroditismul feminin prin tumoră masculinizantă maternă în timpul sarcinii. Sînt cazuri rare de feţi feminini care la naştere prezintă clitoris hipertrofic şi masculinizarea organelor genitale externe. La naştere, malformaţiile genitale sînt reduse şi nu se însoţesc de dozări hormonale anormale. Mamele în cursul sarcinii au avut tumori ovariene virilizante.

Pseudohermafroditismul feminin prin administrarea de hormoni androgeni, progestativi sau estrogeni în timpul sarcinii. Datele din literatura de specialitate scot din ce în ce mai mult în evidenţă administrarea frecventă a diferiţilor hormoni în timpul gestaţiei. Este de asemenea clarificată problema permeabilităţii placentare în timpul sarcinii. Administrarea acestor hormoni poate produce un sindrom de virilizare fetală de diferite grade în special mai puţin pronunţate. În timpul sarcinii se pot utiliza hormoni naturali sau sintetici. Există în literatură şi experimentări pe animale care atestă această acţiune hormonală asupra feţilor de sex feminin.

Dintre androgeni, 17-metiltestosteronul şi 17-metilandrostendionul şi-au dovedit efectul virilizant. Multe progestative sintetice ce sînt utilizate în tratamentul avorturilor, traversează uşor placenta, ajungînd la făt, cum sînt 17-alfa-etiniltestosteron (sintetizat ca Ethisteron), 17-alfa-etinil-19-testosteron (Norethindron sau Norlutin), medicamente care chiar în doze mici pot produce masculinizare fetală. Unii steroizi anabolizanţi ca : Northandrolon (Nilevar) 17-alfa-etil, 19-nortestosteron — pot produce modificări de virilizare. S-a dovedit că administrarea estrogenilor sintetici în scop terapeutic în timpul sarcinii pot influenţa diferenţierea genitală în sens masculinizant.

Pseudohermafroditismul feminin fără cauză decelabilă, asociat cu alte malformaţii. Se întîlneşte în afara unei etiologii decelabile ca o stare teratologică în care sindromul de masculinizare se asociază cu malformaţii ca : imperforaţia anală, absenţa uterului, uter dublu, uter bicorn, absenţa unei trompe, uretră dublă, rinichi în potcoavă, hipoplazie renală etc.

Pseudohermafroditismul feminin criptogenetic. Cuprinde cazurile fără etiologie hormonală decelabilă şi fără malformaţii. În această formă se presupune o secreţie anormală de androgen de placentă sau de ovarele materne sau o hiperfuncţie suprarenală fetală.

2. **Pseudohermafroditismul masculin.** Prin pseudohermafroditism masculin înţelegem o stare intersexuală prezentă la o persoană genetic masculină, ale cărei gonade sînt testicule şi care prezintă la nivelul organelor genitale caractere feminine. Lipsa dezvoltării sau maturării caracterelor sexuale masculine presupune acţiunea unor factori feminizanţi în viaţa embrionară, intensitatea factorilor feminizanţi fiind proporţională cu gradul anomaliilor genitale produse. Malformaţiile pot fi variate, de la scrot bifid, hipospadias, penis clitoridiform, pînă la resturi de uter

şi de vagin cu testicule intrainghinale sau intraabdominale. Pseudohermafroditismul masculin poate îmbrăca următoarele forme : *a)* cu organe genitale externe intersexuate şi feminizare puberală, *b)* cu androgenizare puberală, c) cu intersexualitatea organelor genitale externe şi interne (fig. 91), d) cu intersexualitatea organelor genitale externe ; organele genitale externe îmbracă forme variate de la cele apropiate

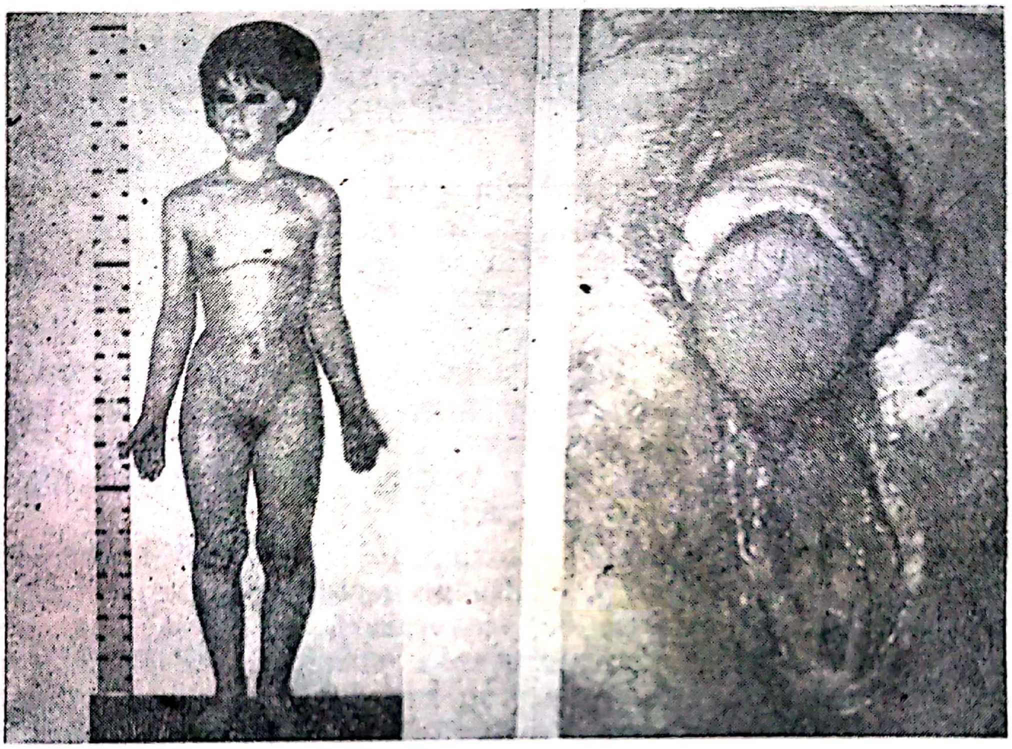


Fig. 91 — Pseudohermafroditism masculin (după O. Kasser).

de tipul feminin (fig. 92, 93, 94) pînă la cele apropiate de tipul masculin (fig. 95, 96, 97).

Prin administrarea de doze repetate de estrogen la animale gravide s-au obţinut experimental anomalii sexuale ca şi feminizări ale embrionilor masculi. Originea factorilor feminizanţi poate fi în anumite condiţii patologice chiar testiculul fetal care să secrete estrogeni.

O altă ipoteză ar fi aceea că secreţia de estrogeni ar avea loc în suprarenala fetală. În producerea acestui sindrom se incriminează şi existenţa probabilă a unor mutaţii genice. Se pare însă că administrarea stilbestrolului la începutul sarcinii a fost implicată în producerea acestui sindrom.

3. **Disgenezia gonadală mixtă** este un sindrom care se apropie prin structura gonadei şi prin malformaţiile organelor genitale externe de pseudohermafroditismul masculin dar se deosebeşte prin existenţa monoorhitismului (fig. 98). Cariotipul este variat (xo/xx/xy ; xo/xxxy ; xy/xx/xxy etc.).

4. **Testiculul feminizant** (fig. 99). Acest sindrom este relativ comun şi bine definit ca o formă a pseudohermafroditismului masculin, caracterizat printr-un fenotip feminin. Sindromul este congenital dar la naş-

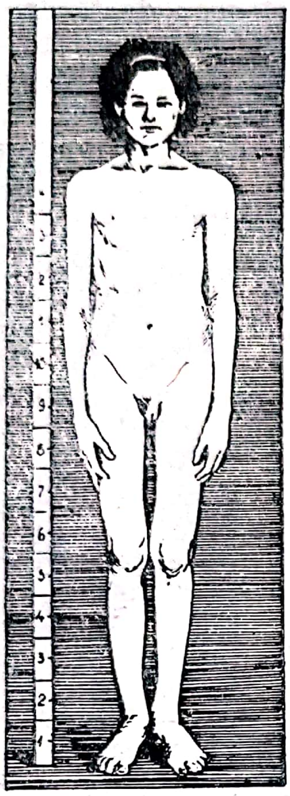
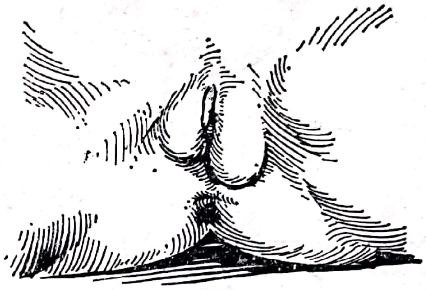


Fig. 92 — Pseudohermafroditism masculin cu intersexualitatea organelor genitale externe — bolnava S. M. (după Șt. M. Milcu).

Fig. 93 — Bolnava S.M. Aspectul organelor genitale externe într-un caz de pseudohermafroditism masculin cu intersexualitatea organelor genitale externe (după Șt. M. Milcu).



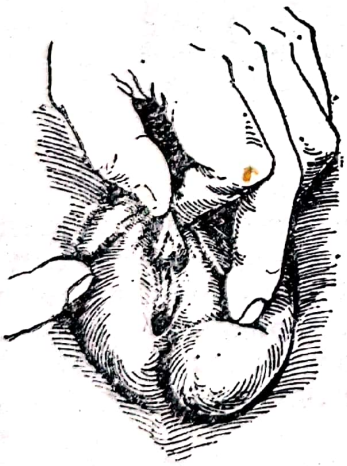


Fig. 94 — Bolnava S.M. Aspectul organelor genitale externe într-un caz de pseudohermafroditism masculin (se observă un organ penian pe a cărui față ventrală există un orificiu prin care substanța opacă pătrunde într-o formațiune diverticulară — vaginul ; lateral de labii există două formațiuni ovalare cu structura histologică de testicule) (după Șt. M. Milcu).

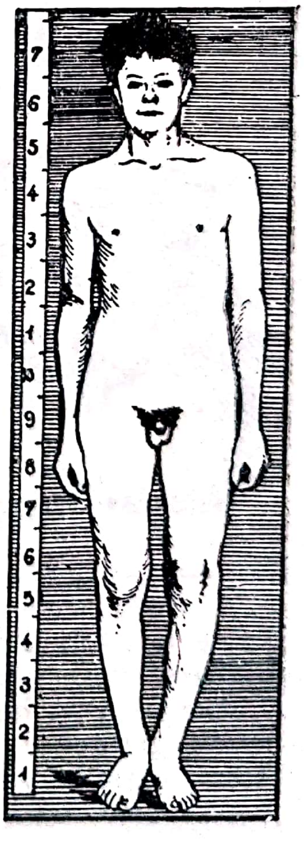


Fig. 95 — Pseudohermafroditism masculin (aspectul fratelui bolnavei S.M.) (după Șt. M. Milcu).

tere modificările sînt minime şi diagnosticul greu de făcut. Dezvoltarea fizică în copilărie este normală. Testiculele sînt aşezate în canalul inghinal. Sindromul are un caracter familial şi transmiterea pare a fi sex-linked recesiv sau sex limitat autozomal dominant. La pubertate creşterea staturală este excesivă şi se dezvoltă mult glandele mamare.

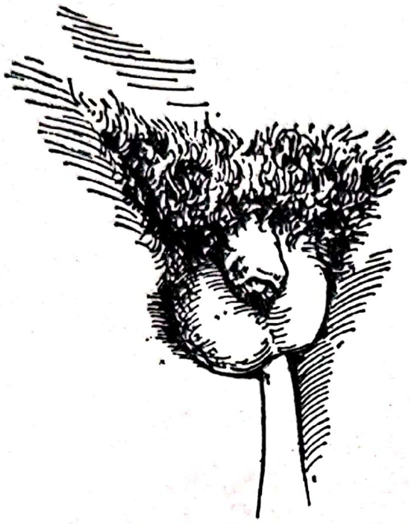


Fig. 96. — Pseudohermafroditism masculin (aspectul organelor genitale externe la fratele bolnavei S.M.).



Fig. 97 — Pseudohermafroditism masculin (hipotrofie peniană şi testiculară observate la fratele bolnavei S.M.).

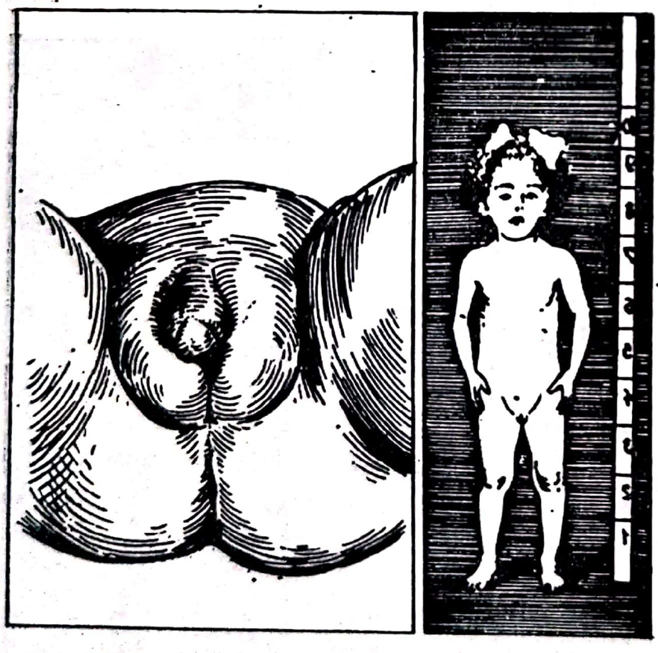


Fig. 98 — Disgenezie gonadală mixtă (după Şt. M. Milcu).

Vocea are tonalitate înaltă, talia este deasupra normalului, ţesutul adipos are o distribuţie feminină. Aceste bolnave consultă de obicei un chirurg pentru hernie sau un ginecolog pentru amenoree primară. Examenul genital va evidenţia malformaţiile genitale caracteristice, pilozitatea sexuală, vulvară şi pubiană este puţin dezvoltată. Labiile mari sînt hipertrofiate, adesea conţin două formaţiuni gonadice, alteori gona-

dele sînt situate chiar intraabdominal. Laparotomia confirmă absența uterului, a trompelor și ovarelor ; în formele în care și organele genitale externe sînt ambisexuale, pot exista vestigii ale organelor genitale interne masculine.

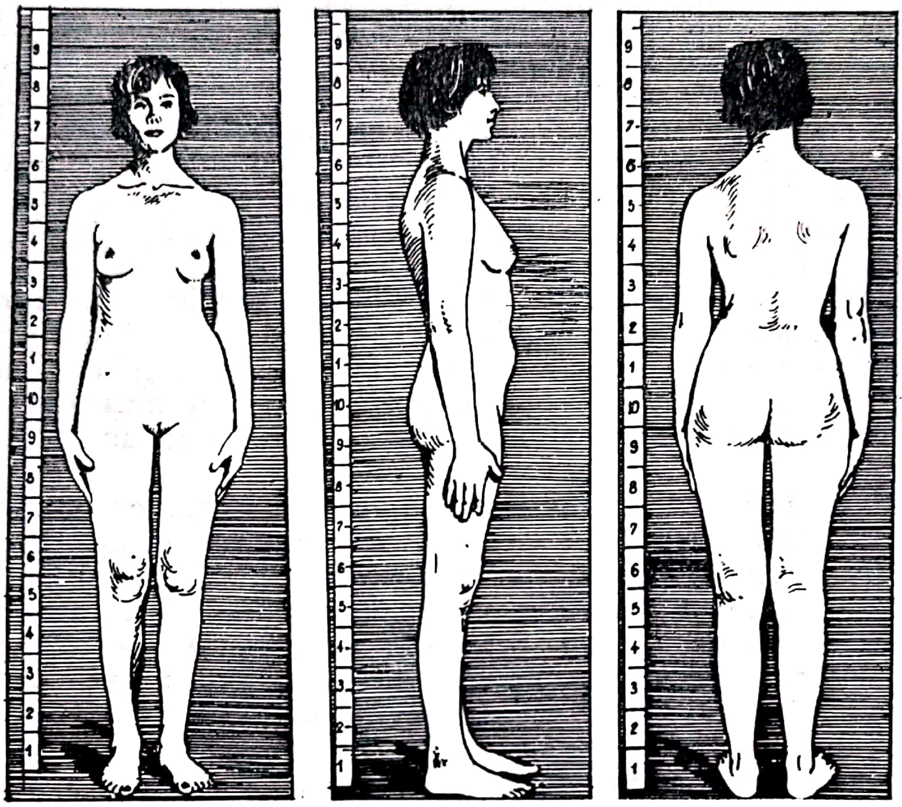


Fig. 99 — Aspectul unei bolnave cu testicul feminizant (după Șt. M. Milcu).

Examenul microscopic al gonadelor pune în evidență testicul embrionar sau prepuber. Nu există elemente din linia seminală nici chiar spermatogonii. Nu există celule Sertoli. Orientarea psihoafectivă este net feminină. Din punct de vedere sexual există atracția pentru bărbat. Un element important al acestui sindrom este studiul genetic. În aceste cazuri cromatina sexuală este absentă și cariotipul este de tip 46 xy. S-au citat și anomalii cromozomiale, îndeosebi mozaic xo/xym xo/xxy.

Patogenia acestui sindrom pare a fi lipsa de receptivitate la hormonii androgeni care a fost atribuită de W i t c h i unui factor imunologic antitestis, de genul anticorpilor, cărora li se atribuie o origine extragonadală întrucît nu se modifică după gonadectomie. Terapia acestui sindrom este de ordin chirurgical, endocrin și psihosocial.

5. **Hermafroditismul adevărat.** Această boală este o formă clinică de intersexualitate, care se întîlnește foarte rar. În literatură sînt descrise peste 100 cazuri, unde s-a putut verifica histologic prezența țesutului ovarian și testicular. Majoritatea cazurilor au fost ovotestis și mai rar hermafroditism alternant. Hermafroditismul adevărat este o stare în care morfologic există gonade bisexuale și active funcțional,

care induc o bisexualizare. Din punct de vedere clinic ambisexualitatea se manifestă pe plan genital somatic şi psihologic. Malformaţiile genitale se observă de la naştere, cu greutate se poate stabili sexul imediat după naştere. Sub acţiunea mixtă şi concomitentă a hormonilor ovarieni şi testiculari se dezvoltă glandele mamare şi apar fenomene menstruale, precedate de congestii mamare şi dismenoree. În acelaşi timp există caractere masculine : în primul rînd dezvoltarea penisului, prezenţa unei gonade în scrot precum şi unele manifestări sexuale. Morfotipul cel mai frecvent apreciat la naştere şi ulterior este cel masculin, deoarece organele genitale externe cu malformaţii se apropie mai mult de tipul masculin. La pubertate aspectul se feminizează (bazin lat, umeri înguşti, dispoziţie caracteristică a paniculului adipos şi a pilozităţii, dezvoltarea sînilor).

Psihotipul se conturează sub influenţa sexului masculin stabilit înainte, dar poate fi profund tulburat la pubertate, dacă se face virarea către aspectul feminin. Organele genitale externe prezintă malformaţii constante, fie predominînd spre sexul feminin sau masculin, fie între cele două aspecte. Cromatina sexuală este pozitivă în aproximativ 75% din cazuri.

Determinismul cromozomal şi supoziţii patogenice. Cariotipul cel mai frecvent pus în evidenţă este 46, xx, dar este probabil ca în realitate să fie un mozaic nedetectat, determinat de diverse aberaţii cromozomale. Sînt citate în literatură şi alte mozaicisme detectate ca : xx/xy hermafroditism (ideal produs printr-un chimerism), mozaicism xx/xxx (prin translocaţii ale cromozomului y), mozaicism xy/xo (cu fenotip Turner), mozaicisme xx/xxy şi xx/xxyyy, de obicei cu fenotip Klinefelter.

În majoritatea cazurilor comportamentul sexual este condiţionat de forma malformaţiilor tractului genital. În general, hermafrodiţii duc o viaţă sexuală de femeie sau de bărbat, după posibilităţile sociale şi anatomice. Dozările hormonale nu relevă nimic deosebit.

Patogenia hermafroditismului adevărat reflectă o formă de intersexualitate dintre cele mai severe, datorită alterării diferenţierii sexuale într-un stadiu precoce. Ipoteza unei patogenii genetice atribuie hermafroditismului adevărat unele alterări ale gonosomilor, anomalie foarte precoce, care pare a se produce în momentul fecundaţiei. Studiile citogenetice nu permit concluzii patogenice definitive. După unii autori care admit în patogenia afecţiunii intervenţii hormonale, consideră că ar exista un dezechilibru între estrogeni şi androgeni într-un stadiu precoce al dezvoltării. Witschi consideră că pentru specia umană s-ar ajunge la hermafroditism adevărat printr-un proces de masculinizare a unei gonade genetic feminină, trecînd prin fazele de insuficienţă corticală apoi hiperplazie compensatorie asociată a medulei (ovotestis), care în final se substituie cortexului (inversiune gonadică).

Tratamentul în asemenea cazuri nu diferă de cel al stărilor de intersexualitate în general. Ne vom orienta ţinînd cont de starea anatomică, dorinţa pacientului etc. Cele mai bune rezultate se obţin în copilărie, vîrsta medie fiind între 2 şi 5 ani cînd putem face un bilanţ corect al diferenţierii sexuale şi intervenţia chirurgicală se poate face cu multă uşurinţă.

6. **Sindromul Reifenstein.** Acest sindrom a fost descris în 1947 şi inclus mai tîrziu printre pseudohermafroditismele masculine. Prezintă următoarele caractere : hipogonadism, hipospadias. Sindromul are un caracter familial, dar modul de transmitere ereditar a rămas incert. Gena mutantă este fie autosomală, caracterul transmiţîndu-se recesiv, limitat de sex, fie gonosomală, în acest caz transmisia fiind dominantă. Hipogonadismul se manifestă prin atrofia postpubertară a gonadelor cu azoospermie şi virilizare deficitară. Testiculele sînt mici, uneori ectopice. Hipospadiasul este comun, penisul este mic, ginecomastia este frecventă. Hormonal, punem în evidenţă creşterea eliminării prin urină a gonadotrofinelor, iar eliminarea 17-cetosteroizilor este normală. Cariotipul este 46, xy, iar cromatina sexuală negativă.

7. **Sindromul Stein-Leventhal.** Este o afecţiune ce interesează ovarele, caracterizată prin degenerescenţă chistică, consistenţă dură, oligo- sau amenoree, sterilitate, hirsutism, obezitate, biosinteză hormonală modificată. Sterilitatea în aceste cazuri se explică printr-o insuficienţă luteală. În patogenia afecţiunii este incriminat un deficit enzimatic în convertirea 19-hidroxiandrostendionului în estrogeni. În privinţa determinismului cromozomal sînt discuţii. Pe lîngă cariotipul normal s-au descris : deleţii (46, xx_2) şi mozaicuri (46, xx/47 xxx, 46 xx/46 xx, 45 x/46 xx/46 xy).

În privinţa determinării cromatinice, în majoritatea cazurilor cromatina sexuală a fost pozitivă.

Dacă analizăm dezvoltarea sexuală ţinînd cont de momentul apariţiei pubertăţii, media în ţara noastră oscilează între 12—16 ani. Abateri de la această limită în sensul scăderii sau măririi ei, pot duce la tulburări ale pubertăţii în sensul de a fi precoce sau tardiv. Dacă am analiza aspecte privind pubertatea precoce, ne-am da seama că la originea ei stau o mulţime de cauze, ea putînd fi constituţională, de origine centrală, de origine ovariană, de origine suprarenală, de origine heterosexuală etc. Din această multitudine de cauze reţinem ca interesant sindromul Albright. Este o formă particulară de pubertate precoce neurogenă, caracterizată pigmentare cutanată şi displazie fibroasă polichistică. Sindromul se recunoaşte de la naştere sau imediat după aceea, datorită zonelor pigmentare nesimetrice de culoarea cojii de pîine dispuse mai ales la nivelul trunchiului. Anomalii osoase unilaterale asimetrice se întîlnesc de aceeaşi parte la nivelul oaselor lungi care prezintă chiste şi zone de decalcifiere. Pot apare compresiuni pe nervii optici ce duc la tulburări vizuale, uneori cecitate. În privinţa patogeniei se bănuieşte a fi o enzimopatie congenitală.

Cauza precocităţii sexuale pare a fi o leziune congenitală hipotalamică care ar provoca o stimulare precoce a hipofizei cu secreţia precoce de hormon gonadotrop.

În privinţa dezvoltării sexuale întîrziate sau a pubertăţii tardive, peste 16 ani, putem semnala de asemenea multiple cauze, cum ar fi : factorul constituţional, hipogonadismul de origine centrală, de origine hipofizară şi de origine ovariană. În privinţa hipogonadismului de origine centrală reţinem sindromul adipozogenital Froelich, în care modificările lezionale sau funcţionale ale hipotalamusului produc un deficit de hormoni gonadotropi asociat cu obezitate. Există infantilism sexual,

uter hipotrofic, glande mamare nedezvoltate, amenoree. Obezitatea are o intensitate medie dispusă mai ales în regiunea abdominală. Frecvent, bolnavele au genu valgum, tulburări metabolice, ca scăderea metabolismului bazal, toleranță crescută la glucide poliurie.

Sindromul Laurence-Moon-Biedl, reprezintă o formă congenitală și familială a sindromului adipozogenital în care infantilismul sexual și obezitatea coexistă cu grade variabile de debilitate mintală. Găsim asociate retinita pigmentară, sindactilie, polidactilie, diabet insipid. În apariția sindromului ar interveni leziuni congenitale ale hipotalamusului de ordin genetic, frecvente în descendența cuplurilor consanguine. Subliniem de asemenea în acest cadru cercetările de pionierat ale școlii de endocrinologie română condusă de Ștefan Milcu, care au descris o serie de noi forme clinice de genopatii precum și disgenezia gonadală mixtă, sindromul de anorhidie cu cariotip xx ș.a.

Anomaliile metabolismului*

Termenul de erori ereditare ale metabolismului a fost introdus de Garrod, care a studiat un grup de tulburări biochimice specific congenitale în structura și funcția moleculelor proteice, deși știm că bolnavii cu boli metabolice ereditare autozomal recesive, x-lincate și dominante apar destul de rar. Totuși făcînd un studiu mai amănunțit al tuturor formelor, ele reprezintă un număr demn de luat în considerare. Cunoaștem de asemenea că posibilitățile de diagnostic și tratament în bolile metabolice ereditare sînt destul de limitate și costisitoare.

Tulburările metabolismului purinelor și aminoacizilor

Sînt de fapt erori ereditare clasice, cunoscute de foarte multă vreme. Tulburările metabolismului acizilor aminați au manifestări clinice foarte variate. Multe din aceste anomalii se asociază cu anomalii în dezvoltarea sistemului nervos central ce se manifestă prin întîrziere mintală. Cea mai comună eroare de metabolism al acizilor aminați este fenilcetonuria, celelalte apărînd mai rar.

Fenilcetonuria

Este o afecțiune indusă genetic în care fenilalanina nu poate fi convertită în tirozină și acidul fenilpiruvic este excretat în urină, în timp ce fenilalanina se găsește în sînge peste 6 mg/100 ml.

Semne clinice : cea mai importantă manifestare clinică este întîrzierea mintală. Nou-născuții la naștere apar normali, dar primele simptome apar în $1/2$ din cazuri devreme. Apar vărsături severe, uneori se

* După „Pediatrics“ de H. Barnett.

fac intervenţii chirurgicale bănuindu-se o stenoză pilorică. Pacienţii sînt iritabili, cu erupţii eczematoase şi cu un miros caracteristic în primele luni, în special al urinilor. Dezvoltarea fizică este de obicei normală: copilul arată normal, părul este de culoare blondă depigmentat, ochi de culoare albastru deschis, în peste 90% din cazuri; dermatita eczematoasă apare în 1/4 din cazuri; spaţiu larg între dinţii incisivi, sindactilie, epicantus şi microcefalie sînt semne mai puţin comune.

Semnele neurologice nu sînt pronunţate, 1/3 din cazuri nu prezintă tulburări nervoase decît semne minime de hiperactivitate a reflexelor profunde, o hipertonie musculară medie ce apare în o treime din cazuri. Unii pot prezenta o paralizie cerebrală de tip spastic, alteori prezintă tremurături ritmice ale mîinilor. Pot apare şi crize convulsive. Anomalii electroencefalografice sînt prezente în aproximativ 80% din cazuri. Pneumoencefalograma relevă atrofie corticală. Eroarea metabolică esenţială în această afecţiune constă în lipsa enzimei fenilalanin-hidroxilaza. Nivelul fenilalaninei în plasmă este de la 6 la 80 mg/100 ml, în contrast cu valorile de aproximativ 1 mg/100 ml la grupul de control. Majoritatea pacienţilor cu această afecţiune au peste 30 mg/100 ml în plasmă. Scăderea pigmentaţiei este explicată de inhibarea tirozinazei de fenilalanină. Ca frecvenţă această afecţiune apare la 1/10.000 sau 1/20.000 persoane. Este egal repartizată la ambele sexe şi se transmite autosomal recesiv. Diagnosticul se face prin teste biologice care cuprind metode moderne şi variate. La nou-născut se face testul de depistare sistematică prin metoda de inhibiţie bacteriană sau testul Guthrie bazat pe inhibarea dezvoltării unei tulpini de bacil subtilis cu beta-2-thrienyl-alanină (antagonist al fenilalaninei).

Alte teste folosite sînt metoda fluorimetrică, metoda enzimospectrofotometrică şi metoda cromatografică pe hîrtie. Ele demonstrează o creştere accentuată a fenilalaninemiei (normal 1,5—3 mg/100 ml). Testele urinare de depistare cuprind: reacţia cu perclorură de fier şi reacţia cu hîrtie reactiv Phénistix. Reacţia cu perclorură de fier (testul Föling) este pozitivă cînd la amestecarea a 5 ml reactiv cu 1 ml urină apare în cîteva secunde o coloraţie verde. Punerea în evidenţă a acidului fenilpiruvic este evidentă numai cînd nivelul fenilalaninei în plasmă depăşeşte 15—20 mg/100 ml; în plus se mai poate întîmpla ca acidul fenilpiruvic să apară în urină doar după 1—2 luni. Tratamentul fenilcetonuriei are 3 obiective: regim alimentar sărac în fenilalanină, aport suplimentar de tirozină şi administrarea acidului glutamic.

Evoluţia bolii este gravă în lipsa tratamentului: degradarea intelectuală, cu debut în primele luni de viaţă, progresează rapid în primii ani şi ulterior mai lent.

Tirozinozele şi hipertirozinemiile

Tirozinemia este mai comună decît fenilalaninemia. Tirozinemia rezultă de la întîrzierea maturizării enzimelor ce intervin în metabolismul tirozinei şi apare comun la nou-născuţii prematuri, adesea în scorbut şi în multe forme de afecţiuni hepatice. Sînt descrise 2 forme de

tirozinoze. Prima formă de tirozinoză este o tulburare metabolică extrem de rară, caracterizată prin excreţia de acid p-hidroxifenilpiruvic în urină. Această formă nu are o manifestare clinică deosebită. Adesea bolnavii acuză semne ca în miastenia gravis.

Bolnavii cu boli hepatice excretă cantităţi anormale de cetoacid dar nivelul găsit în tirozinoze este aproape de 10 ori mai mare ca cel întîlnit în bolile hepatice. Defectul metabolic în tirozinoze poate fi rezultatul unei deficienţe a acidoxidazei p-hidroxifenilpiruvice. Creşterea excreţiei de tirozină şi p-hidroxifenilpiruvaţi care apar în scorbut şi la prematuri poate fi reversibilă dacă se administrează vitamina C. Cea mai comună formă a tirozinozelor este manifestarea în urma anomaliilor hepatice şi renale. Simptomele pot începe devreme cu o evoluţie rapidă. Mulţi pacienţi prezintă hepatosplenomegalie şi ciroză a ficatului, icter, ascită şi hemoragii. Nu rareori se dezvoltă o acidoză renală tubulară tip Fanconi cu glicozurie, hiperfosfaturie şi aminoacidurie.

În general există o acidoză generalizată şi hipofosfatemie, iar clinic prezintă rahitism cu manifestări radiografice tipice. Întîrzierea mintală nu este totdeauna prezentă. La unii pacienţi s-au găsit la autopsie hepatoame.

Din punct de vedere biochimic se notează creşterea tirozinei în plasmă în medie între 3—12 mg/100 ml (normal 1—2 mg/100 ml) şi excreţia compuşilor tirozil în urină. Dintre aceşti compuşi acidul p-hidroxifenilacetic este cel mai sporit, acizii p-hidroxifenilpiruvic şi p-hidroxifenilacetic se formează în cantitate apreciabilă. Concentraţia metioninei în plasmă este adesea crescută. Hipoglicemia poate apare ca urmare a insuficienţei hepatice. Defectele de coagulare sînt comune. Studiul enzimelor hepatice prin biopsie indică deficienţă a acidoxidazei p-hidroxifenilpiruvice.

Boala este transmisă autosomal recesiv cu o frecvenţă de 0,67/1000 naşteri. Tratamentul se bazează pe regim sărac în fenilalanină şi tirozină cu rezultate în unele cazuri bune.

Alcaptonuria

Este o boală care rezultă în urma unui defect al enzimei homogentizic-acid-oxidaza, caracterizată prin culoarea neagră a urinei. Persoanele care prezintă această afecţiune în copilărie nu prezintă o simptomatologie tipică. După a treia decadă singura complicaţie posibilă este ocronoza care constă în depunerea în ţesuturile cartilaginoase ale tendoanelor, ligamentelor, nasului, urechilor, sclerelor, corneei, conjunctivelor (prezintă nişte pete albastre) a unui pigment brun negricios care nu este identic cu melanina din piele, dar se aseamănă cu melaninele din suprarenală.

Aceste simptome se pot confunda cu cele din artrita reumatoidă sau osteoartrite ; se diferenţiază însă prin grade diferite de limitare a mişcărilor articulare. În primele zile după naştere boala se poate depista dacă familia observă că scutecele capătă o culoare brună particulară care se intensifică prin spălare cu apă şi săpun. Pigmentul brun care colorează urina este alcaptona.

Din punct de vedere chimic în urină există o mare cantitate de acid homogentisic. Acest compus nu se găseşte în sînge. Garrod sugerează că această afecţiune rezultă ca urmare a absenţei unei enzime din ficat cu rol catalizator şi de oxidare a acidului homogentizinic.

Tratamentul include vitamina C care uşurează oxidarea tirozinei. Evoluţia este bună exceptînd ocronoza care poate da artroze şi litiaze ale prostatei.

Albinismul

Este o tulburare metabolică în care există un defect de pigmentare a celulelor melanocite, care nu pot forma melanina. Această boală apare la peşti, la păsări, la mamifere şi la om. Albinismul se caracterizează deci prin lipsa melaninei din celulele pigmentare ale pielii, părului şi retinei. Ca localizare, poate apare la nivelul tegumentelor, ochilor, părului. Pielea este albă ca laptele, părul este alb sau galben şi foarte fin, iar irisul este albastru, pupila este roşie în copilărie dar de obicei devine neagră în perioada de adult. Fotofobia este caracteristică ca şi nistagmusul orizontal. Acuitatea vizuală este adesea scăzută. Tegumentele sînt sensibile la lumină şi pacienţii sînt receptivi pentru cancerul tegumentar. S-au descris cazuri în care albinismul era asociat cu prelungirea timpului de sîngerare şi pigmentarea celulelor reticuloendoteliale din măduvă, ganglioni limfatici şi ficat.

Din punct de vedere biochimic s-a constatat că tirozinaza din ţesuturi transformă tirozina în melanină iar în albinism acest fenomen lipseşte. Din punct de vedere genetic boala este ereditară şi se transmite mendelian recesiv prin mutaţia uneia sau mai multor gene. În unele forme localizate de albinism se pare că transmiterea este dominant recesivă, sau în cazurile de albinism popular transmiterea este sex-linkată.

Histidinemia

Este o tulburare a metabolismului intermediar în care o cantitate mare de histidină se găseşte în sînge şi urină. Din punct de vedere clinic $^1/_2$ din pacienţi prezintă o întîrziere în vorbire, la fel se constată o întîrziere mintală şi a creşterii. Prezenţa părului de culoare blondă şi a ochilor albaştri este comună. În histidinemie se constată o concentraţie mărită a histidinei în plasmă, urină şi lichidul cefalorahidian. Acizii imidazolpiruvic, imidazol-lactic şi imidazolacetic sînt excretaţi în urină şi acidul imidazolpiruvic este responsabil pentru reacţia pozitivă la clorura ferică. Mulţi pacienţi prezintă un nivel crescut al alaninei în plasmă. Tulburarea constă în lipsa histidazei demonstrată la nivelul tegumentelor. Cînd histidina nu poate fi convertită în acid urocanic, ea este convertită în acid imidazolpiruvic şi alţi derivaţi ; ca şi fenilalanina este metabolizată în fenilcetonurie.

În această afecţiune se pune în evidenţă creşterea acidului folic. Acidul fomiminoglutamic se excretă excesiv în urină. Neutrofilele sînt hipersegmentate. Activitatea formiminotransferazei este extrem de redusă în timp ce activitatea reductazei acidului folic este normală.

Boala urinilor cu miros de sirop de arţar

În acest sindrom degenerescenţa cerebrală apare foarte repede în perioada de nou-născut, iar urinile se caracterizează prin mirosul particular de sirop de arţar. În urină se elimină cantităţi mari de leucină, izoleucină şi valină. Reacţia urinară cu 2-4-dinitrofenilhidrazină dă un precipitat galben, confirmînd prezenţa acizilor cetonici derivaţi din aminoacizii ramificaţi. Din punct de vedere patogenic este blocată reacţia de transformare a acizilor cetonici (acid alfa-ceto-izovaleric, alfa-ceto-beta-metilvaleric şi respectiv alfa-ceto-izocaproic), în acid izobutiric, alfa-metilbutiric şi izovaleric. În mod normal are loc transformarea valinei, leucinei şi izoleucinei în acizi cetonici ce se face printr-o reacţie de transaminare cu acid alfa-cetoglutaric. Ulterior acizii cetonici suferă decarboxilarea oxidativă (reacţie blocată în acest sindrom). Rezultatul este acumularea excesivă a acizilor cetonici şi aminoacizilor.

Din punct de vedere clinic boala se manifestă în primele 3—5 zile de viaţă şi are un caracter progresiv spre deces în primele 2—4 săptămîni. Se manifestă prin dificultăţi respiratorii, scăderea reflexului Monro. Caracteristic la aceşti bolnavi este: prezenţa convulsiilor, opistotonus, rigiditate musculară generalizată cu sau fără perioade de flasciditate intermitentă. Moartea apare prin rigiditate generalizată în urma decerebrării. Ocazional se constată hipoglicemie. La pneumoencefalografie se pune în evidenţă o atrofie corticală. Dacă bolnavii depăşesc vîrsta de un an, apar semnele unei demielinizări. Sînt semnalate şi cazuri cu fenomene de ataxie cu repetate episoade de letargie progresivă spre comă. Semnul distinctiv este mirosul caracteristic al urinei, pielii şi părului. Acest miros devine evident în primele două zile de viaţă.

Boala se poate manifesta din punct de vedere evolutiv prin forme acute, în care debutul este marcat prin tulburări digestive şi respiratorii (vărsături, tulburări de deglutiţie, tahipnee, apnee şi crize de cianoză): o formă subacută în care debutul este mai puţin brutal şi o formă atipică, săracă în simptome.

Din punct de vedere genetic, boala are un caracter familial, se transmite autosomal recesiv. Heterozigoţii pot fi detectaţi prin probele de încărcare la leucină şi izoleucină sau măsurarea activităţii enzimatice în leucocite. Tratamentul în această afecţiune este dietetic.

Hipervalinemia

A fost observat un singur caz în Japonia. Bolnavul prezenta, din punct de vedere clinic o întîrziere mintală şi fizică, cu hiperkinezie. În copilărie apar tulburări în alimentaţie, vărsături frecvente. Concentraţia valinei în plasmă este peste 10 mg/100 ml. Valina se găseşte

crescută şi în urină. Defectul a fost observat în transmiterea valinei în leucocite. Tratamentul constă în regim dietetic sărac în valină, care duce la scăderea ei în plasmă, creşterea în greutate a copilului, reducerea numărului de vărsături şi a hiperactivităţii.

Hiperglicinemiile

În acest grup al tulburărilor metabolismului acizilor aminaţi înglobăm mai multe forme în care se constată creşterea glicinei în sînge, urină şi lichidul cefalorahidian. Aceste forme sînt : cetohiperglicinemia, hiperglicinemia necetotică şi aciduria metilmalonică. Acidemia izovalerică poate fi prezentă cu hiperglicinemie. Toate aceste tulburări se manifestă în prima copilărie.

Ceto-hiperglicinemia

Această afecţiune se caracterizează prin fenomene de retardare mintală, neutropenie, trombocitopenie şi osteoporoză. Clinic, boala se manifestă cu episoade de acidoză metabolică şi în general o masivă cetoză, putîndu-se compara cu cea din coma diabetică. Pacienţii mor de obicei foarte timpuriu. Cetonuria este un semn care apare în primele semne de viaţă. Unele cum ar fi : vărsăturile, acidocetoza, apar chiar la 18 ore după naştere. Fenomenele hematologice ca : trombopenia şi purpura sînt constante şi precoce, apar în primele zile, atenuîndu-se progresiv şi dispar după 6—9 luni de viaţă.

Se constată de asemenea convulsii şi modificări electroencefalografice în primele 4 luni după care ele dispar. Diagnosticul se suspectează clinic şi apoi se confirmă chimic prin depistarea glicinei în plasmă, care este de 10 ori mai mare ca la copiii normali. Din punct de vedere patogenic se pare a exista un blocaj enzimatic care nu este pînă în prezent bine demonstrat. După unii autori ar fi vorba de o anomalie de conversiune a glicinei în serină.

Din punct de vedere genetic boala pare a avea un caracter familial şi probabil se transmite autosomal recesiv.

Tratamentul constă în administrarea unui regim sărac în proteine 0,5 g/kilocorp/zi, la care se adaugă acizi aminaţi netoxici.

Acidemia metilmalonică

Această afecţiune se caracterizează din episoade de cetoacidoză care încep foarte de timpuriu după naştere. În aceste cazuri poate apare coma şi decesul. Neutropenia este o manifestare marcată iar uneori poate apare trombocitopenie, osteoporoză. Întîrzierea mintală este întîlnită cu regularitate la pacienţii care supravieţuiesc. Prezenţa infecţiei uneori candidozice la aceşti bolnavi agravează cetoacidoza. Pot fi observate convulsii şi modificări encefalografice.

Din punct de vedere biochimic acidul metilmalonic este crescut în plasmă. Nivelul de aproximativ 10 mg/100 ml este comun. Excreția urinară a acidului metilmalonic depășește 500 mg/zi. Acest acid a fost pus în evidență la necropsie și în lichidul cefalorahidian la fel și în țesuturi.

Apariția acidului metilmalonic în urină se datorește unui defect în metilmalonil — CoA-izomerază. La om aminoacizii izoleucina, valina, metionina și treonina sînt toți precursori ai acidului metilmalonic și sînt catabolizați de această izomerază care conține vitamina B_{12}, fiind o coenzimă. *In vivo* s-a constatat că oxidarea acidului propionic este anormală al nivelul leucocitelor și a culturii de fibroblaști, astfel că oxidarea acidului metilmalonic este tulburată. Tratamentul afecțiunii este dietetic cu scăderea administrării treoninei, valinei, izoleucinei și metioninei. Se pare că administrarea vitaminei B_{12} ar avea un oarecare rezultat.

Hiperglicinemia fără cetoză

Pacienții cu această afecțiune prezintă în primele zile de viață convulsii sau letargie. Decesul în primul an este comun. Au fost descriși mai amănunțit 4 pacienți cu asemenea afecțiune, la care s-a constatat : o întîrziere mintală severă, însoțită de o activitate corticală redusă. Doi din acești pacienți au prezentat iritabilitate și microcefalie. Hipertonicitatea alternînd cu hipotonie a fost găsită la restul. Hiperreflexia a fost în general observată. Prin examenul pneumoencefalografic s-a constatat prezența porencefaliei și ventricule dilatate. Electroencefalograma a scos în evidență trasee anormale.

Din punct de vedere biochimic nivelul glicinei în plasmă a fost găsit mărit între 5—12 mg/ml. De asemenea nivelul glicinei a fost găsit mărit în urină și lichidul cefalorahidian. La început această afecțiune a fost descrisă ca hiperglicinemie cu hipooxalurie, dar se cunoaște în prezent că hipooxaluria nu este un simptom permanent al acestei afecțiuni. Neutropenia a fost observată la un singur caz. Nu s-a pus în evidență cetoacidoza. Totuși în cazurile extreme s-a constatat o acidoză respiratorie.

Defectul în această afecțiune, găsit prin metode *in vivo*, constă în tulburări ale conversiunii carbonului. Defectul este enzimatic de catalizare pentru a produce conversiunea glicinei în CO_2 și în acid hidroximetiltetrahidrofolic.

Sarcozinemia

Această afecțiune a fost întîlnită doar în 2 cazuri, ambele prezentînd tulburări ale dezvoltării mintale. Concentrația sarcozinei în sînge de la 1,4 la 5,6 mg/100 ml. Prezența sarcozinei în urină variază de la 77—168 mg în 24 ore la pacienții sub un an și de la 474 la 703 mg în 24 de ore la copiii de 6 ani. Cercetările recente par a explica această afecțiune printr-un defect al sarcozindehidrogenazei.

Hiperoxaluria — oxaloza

Hiperoxaluria primară este o tulburare metabolică în care o cantitate mare de oxalaţi se elimină prin urină putînd produce litiaza cu oxalaţi de calciu şi chiar nefrocalcinoză. Cînd există o depunere extrarenală a oxalatului de calciu, afecţiunea se numeşte oxaloză.

Din punct de vedere clinic simptomele sînt cele ale unei litiaze renale cu hematurie, infecţii ale tractului urinar, prezenţa colicei renale şi eliminarea de calculi. Insuficienţa renală este comună. Nivelul hiperoxaluriei este de 30 de ori mai mare. Este clar că oxalaţii găsiţi în urină sînt de natură endogenă şi că glicina este precursorul lor. Această afecţiune are la bază o deficienţă enzimatică prezentă la nivelul mitocondriilor celulare. Din punct de vedere genetic pare a avea un caracter recesiv întîlnindu-se la gemeni.

Tratamentul afecţiunii pare a fi transplantul renal urmat de un tratament cu calciu carbonic.

Hiperprolinemia şi hidroxiprolinemia

Hiperprolinemia a fost găsită cu caracter familial în care s-a întîlnit disfuncţia cerebrală, anomalii renale şi surditate la mai mulţi membri ai familiei. Primul pacient a fost un băiat de 2 ani cu hipoplazie renală congenitală, surditate, convulsii şi întîrziere mintală. Frecvent s-a întîlnit la mamele acestor copii hematurie, surditate, ceea ce sugerează transmiterea probabil dominantă a acestei afecţiuni. Concentraţia prolinei în plasmă la copiii afectaţi variat între 7,8—20,1 mg/100 ml.

Hidroxiprolinemia a fost pusă în evidenţă la o fată care prezenta întîrziere mintală, leucociturie şi hematurie, iar radiografia renală a pus în evidenţă o hipoplazie a rinichilor. Frecvent s-a constatat şi prezenţa unei întîrzieri în creştere la aceşti pacienţi. Mamele acestor pacienţi au prezentat întîrziere mintală dar nu s-au constatat anomalii ale hidroxiprolinei. În prezent se ştie că există 2 forme de hiperprolinemie : tipul I în care există o deficienţă a prolinoxidazei şi tipul II în care există o deficienţă a dehidrogenazei acidului delta-pirolin-5-carboxilic. În prolinurie s-a observat un defect în hidroxiprolinoxidază.

Cistationinuria

Este o boală metabolică rară, descrisă prima dată la adulţi, pacientul prezentînd trombocitopenie şi tulburări endocrine. Întîrzierea în dezvoltare s-a constatat de la naştere. S-a mai pus în evidenţă la aceşti bolnavi şi prezenţa acromegaliei, surditate, urechi mici şi fisură facială. Din punct de vedere biochimic, cistationina este un intermediar în formarea cistinei şi homoserinei din metionină şi serină. În această afecţiune defectul este enzimatic privind cistationaza, care s-a constatat a fi redusă la nivelul ficatului şi dacă se adaugă piridoxină, defectul se corectează.

Homocistinuria

Este o afecţiune comună constînd în tulburarea metabolismului acizilor aminaţi. Ea urmează imediat după fenilcetonurie. Homocistinuria pare a fi mai frecventă în Irlanda, unde ponderea ei este de 0,7/100.000 populaţie.

Din punct de vedere clinic pacienţii prezintă o întîrziere mintală, o hipertonie şi de obicei decedează înainte de împlinirea vîrstei de un an. Cazurile mai puţin severe prezintă întîrziere mintală ; ectopia cristalinului este cel mai caracteristic semn. Cataracta şi glaucomul sînt adesea prezente. Părul este blond şi ochii albaştri. Roşeaţa la nivelul pometilor şi culoarea lividă reticulată este un semn caracteristic. Mulţi pacienţi prezintă anomalii scheletice (genu valgum, pectus excavatum, osteoporoză sau anomalii craniene). Fenomenele embolice arteriale şi venoase sînt frecvente şi adesea constituie cauza decesului. Ocluzia vaselor coronare, renale, cerebrale, pot determina complicaţii majore ducînd la hemiplegie, hipertensiune renală sau deces. Mulţi pacienţi prezintă convulsii iar electroencefalograma arată trasee anormale.

Din punct de vedere biochimic, homocistina nu se găseşte în condiţii normale în lichidele organismului, ea fiind un produs intermediar al metabolismului metioninei. Pentru a se ajunge la această substanţă este nevoie de reacţii biochimice complexe. Biopsia hepatică efectuată în aceste cazuri a indicat un defect enzimatic la nivelul enzimei cistionin-sintetază. Acest defect este asociat concomitent cu absenţa cistioninei la nivelul creierului.

Din punct de vedere genetic, boala pare a fi transmisă autosomal recesiv şi heterozigoţii au prezentat în jumătate din cazuri cistatin-sintetaza în ficat.

Tratamentul acestei afecţiuni se face prin administrarea unei doze mari, de 100—500 mg/zi piridoxină. Unii bolnavi răspund bine la administrarea vitaminei B_{12}.

Hiperlizinemia

Sînt descrise în literatură 7 asemenea cazuri. Majoritatea au prezentat întîrziere mintală şi fizică, tulburări în dezvoltarea sexuală, malformaţii la nivelul mandibulei şi degetelor. Alţi bolnavi au prezentat convulsii, dezvoltare somatică necorespunzătoatre, anemie hipocromă. Hipotonia şi modificările anormale electroencefalografice sînt comune. Concentraţia lizinei este crescută în sînge, depăşind nivelul de 6 mg/100 ml. Legătura cu consanguinitatea a fost observată.

Hiper-beta-alaninemia

A fost semnalată într-un singur caz care a decedat de timpuriu. Clinic s-a manifestat cu somnolenţă, hipotonie, crize intermitente convulsive şi abolirea reflexelor tendinoase. Nivelul beta-alanina a fost găsit mărit în sînge, urină şi lichidul cefalorahidian. Au fost găsite în

urină cantități mari și de acid beta-aminoizobutiric, iar în plasmă urină și lichidul cefalorahidian a fost găsit crescut nivelul acidului gama-aminobutiric. În cazurile autopsiate concentrația acestui acid a fost găsită mărită și la nivelul creierului.

Aciduria arginino-succinică

Este o afecțiune din grupa tulburărilor metabolice, enzimatice care interesează ciclul ureei. Au fost descriși 12 pacienți cu asemenea afecțiune, toți cu excepția unui singur caz au prezentat o întîrziere mintală severă, 7 din cazuri au prezentat crize convulsive generalizate, 7 cazuri au prezentat modificări anormale ale electroencefalogramei, 5 au prezentat ataxie și 3 hepatomegalie. Din punct de vedere biochimic, acidul arginino-succinic este intermediar între citrulină și acidul aspartic, negăsindu-se în mod normal în lichidele organismului. Tulburarea se datorește unei insuficiențe în clivarea acestui compus în arginină și acid fumaric.

Activitatea arginino-succinazei, enzimă care catalizează această reacție a fost găsită inactivă în ficatul bolnavilor de această anomalie. S-a mai constatat că această deficiență enzimatică există și la nivelul creierului și că prezența acidului arginino-succinic ar fi responsabilă de producerea simptomelor nervoase.

Citrulinemia-citrulinuria

Rezultă dintr-un defect de sinteză a acidului arginino-succinic cu transmitere recesiv autosomală. Din punct de vedere clinic, pacienții prezintă tulburări digestive (vărsături), tulburări nervoase (somnolență), modificări evidente electroencefalografice și întîrziere mintală. Metabolic se constată uneori prezența unei alcaloze.

Din punct de vedere biochimic s-a pus în evidență creșterea excreției de citrulină la un copil de 18 luni ce oscila între 2—3 g/zi. Concentrația în plasmă a variat între 20—30 mg/100 ml, fiind ușor crescută și în lichidul cefalorahidian. Culturile de fibroblaști din piele arată deficitul de activitate a argininosuccinatsintetazei, indicînd un blocaj genetic în ciclul normal al ureei. Această deficiență enzimatică a fost pusă în evidență și la nivelul ficatului.

Hiperamoniemia idiopatică tip I

Este o altă anomalie din ciclul ureei caracterizată într-un deficit de carbamilfosfosintetază și ornitinemia cu ornitintranscarbamilază deficientă. Manifestările clinice sînt cele ale intoxicației cu amoniac, întîrziere mintală, vărsături urmate de stupoare, letargie și comă. A fost descris un caz avînd vîrsta de 6 săptămîni iar altul de 9 ani. Cel din urmă a prezentat tulburări de vorbire, cefalee, stupoare, iar microcefalia a fost prezentă în mod constant.

Din punct de vedere biochimic concentraţia amoniacului în sînge şi lichidul cefalorahidian a fost găsit în concentraţii de peste 300—500 micrograme/100 ml.

Deficienţa completă de ornitintransferază a fost prezentată recent de Rosenberg şi colab. (1971) drept cauză de hiperamoniemie letală neonatală (survenită în perioada neonatală cu hiperamoniemie, intoleranţă la proteine şi întîrziere în dezvoltare).

Boala Hartnup

Este o boală ereditară recesiv autosomală caracterizată prin erupţii cutanate, leziuni ale mucoaselor şi tulburări neuropsihice. Manifestările clinice apar doar după 6—8 ani. Erupţiile cutanate au aspectul din pelagră, de culoare roşie, fotosensibile, apărînd mai frecvent pe părţile expuse la ultraviolete. La nivelul mucoaselor apar leziuni de glosită şi stomatită angulară. Dintre tulburările neurologice amintim ataxia cerebeloasă cu tremurături intenţionale şi nistagmus. Aceste fenomene evoluează în puseuri, iar tulburările psihice sînt mai rare. Alţi pacienţi pot prezenta fenomene de leşin pînă la colaps, cefalee intensă şi întîrziere mintală. Puseele pot fi precipitate de asocierea infecţiilor, administrarea de sulfamide sau o dietă inadecvată.

Din punct de vedere biochimic hiperaminoaciduria este constantă şi permanentă. Sînt excretaţi în cantităţi de 10 ori mai mari acizi ca : treonina, serina, asparagina, glutamina, alanina, valina, izoleucina, leucina, tirozina, fenilalanina, histidina şi triptofanul. Prolina şi hidroxiprolina sînt absente. Glicinuria nu este crescută, iar excreţia kinureninei şi a derivaţilor săi este puţin diminuată. Aminoacidemia este normală, iar triptofanemia puţin scăzută.

Din punct de vedere patogenic, cea mai importantă tulburare este prezenţa mare a triptofanului în tubul digestiv. Absorbţia triptofanului este insuficientă. Triptofanul stagnat în intestin sub acţiunea bacteriilor intestinale este transformat în indol ce se elimină sub formă de indican. Indolul şi indicanul inhibă la rîndul lor acţiunea triptofan-pirolazei şi formimidokinureninazei antrenînd excreţia scăzută de cataboliţi controlaţi de aceste enzime.

Tratamentul este făcut la cei mai mulţi pacienţi cu nicotinamidă. În general administrarea proteinelor ameliorează boala. Administrarea de neomicină ar duce la dispariţia anomaliilor prin distrugerea florei microbiene.

Cistinuria

Este o afecţiune ereditară datorită unui defect în funcţia tubulară renală privind reabsorbţia cistinei, lizinei, argininei şi ornitinei. Anomalia se datoreşte insolubilităţii cistinei care se găseşte în cantitate mare în urină. Clinic afecţiunea se caracterizează prin prezenţa unei calculoze urinare care se manifestă înainte de vîrsta de 30 de ani. Multe cazuri sînt supuse intervenţiei chirurgicale pentru extirparea calculilor datorită colicilor frecvente prin obstrucţia căilor urinare. Infecţia apa-

ratului urinar şi chiar insuficienţa renală sînt semne comune. Statistici din literatură privind această afecţiune arată că indivizii ce prezintă cistinurie sînt de statură mai mică.

În general boala este bine tolerată, fiind pusă în evidenţă prin examenul urinei sau cel mai frecvent ca litiază. Este necesar a stabili la început diagnosticul de litiază şi apoi natura ei cistinică. Calculii sînt opaci radiologic. Depistarea cistinuriei se face cu nitropsusiat de sodiu care în prezenţa cianurii de potasiu dă o culoare roşie purpurie. Reacţia Sulivan cu beta-naftochinonă sulfonat de sodiu dă o culoare roşie aurie. Excreţia de cistină poate ajunge pînă la 1 g/zi, în comparaţie cu 10—20 mg/zi cît este la individul normal. În urină se mai elimină şi alţi aminoacizi bazici cum sînt : lizina 1,5 g/zi, arginină 1 g/zi, ornitină 0,5 g/zi. Prin examenul microscopic al urinei centrifugate şi acidifiate, se pun în evidenţă cristale de cistină plate, de aspect hexagonal. Cistinuria este relativ comună şi apare o dată la 20 000 născuţi vii.

Din punct de vedere genetic există 2 varietăţi diferite de transmitere : autosomal recesiv, în care familiile atinse cuprind indivizi sănătoşi clinic şi biologic, heterozigoţi şi indivizi bolnavi homozigoţi pentru gena mutantă tip I şi transmitere ereditară incomplet recesivă, în care familiile atinse cuprind şi o a treia categorie de indivizi heterozigoţi care excretă cantităţi moderate de cistină şi lizină (tip II).

Din punct de vedere patogenic defectul enzimatic antrenează oxidarea defectuoasă a cistinei în sulfat. La început a existat o teorie care considera cistinuria ca o tulburare în reabsorbţia tubulară renală. Mai nou se admite asocierea tulburării renale cu o tulburare în absorbţia intestinală, cu alte cuvinte un defect de absorbţie şi transport al cistinei şi argininei.

Tratamentul va avea în vedere că formarea calculilor apare la o concentraţie urinară a cistinei de 300 mg/l. Tratamentul medical va consta din reducerea aportului acizilor aminaţi sulfuraţi din alimentaţie, lichide în cantitate mare, alcalinizarea urinei pînă la un pH 7,6—7,8 cu bicarbonat de sodiu 10 g/zi în 3 prize de 6—10 zile pe lună şi medicaţie chelatoare (EDTA sau alte chelatoare). Uneori este nevoie de un tratament chirurgical cînd tratamentul conservator nu dă rezultate.

Cistinoza

Este o tulburare metabolică complexă transmisă autosomal recesiv cu hiperaminoacidurie generalizată. Din punct de vedere clinic boala poate apare din primul an de viaţă cu instalare acută manifestată prin deshidratare progresivă, anorexie, sete, vărsături, constipaţie, febră. Cu timpul se ajunge la distrofie şi nanism. Pot fi întîlnite hepatosplenomegalie şi semne de rahitism. Radiologic se pune în evidenţă demineralizarea oaselor, rareori litiază cistinică. Oftalmologic se constată prezenţa fotofobiei, cristale de cistină în cornee, degenerescenţa pigmentară retiniană. În privinţa hpieraminoaciduriei care este de origine renală, se vor găsi în mod predominant : glicina, serina, valina, glutamina, alanina, leucina, izoleucina, lizina, arginina etc., iar aminoacidemia este normală. Cistina nu este eliminată în exces. Calcemia este normală, ab-

sorbţia intestinală a calciului moderat redusă, fosfatemia scăzută, fosfaturia normală, fosfatazele alcaline sînt moderat crescute. Anatomohistopatologic, această tezaurismoză cistinică interesează tot sistemul reticuloendotelial. Cristalele de cistină pot fi identificate chimic, cromatografic prin difracţie cu raze X. Leziunile renale sînt pe primul plan interesînd tubii renali.

Prezenţa în cistinoză a nefropatiei şi tezaurismozei cistinice nu au un raport patogenic bine elucidat. În explicarea acestor tulburări există mai multe ipoteze. Una din ipoteze consideră că ar fi vorba de o tulburare generală de metabolism interesînd sinteza proteinelor şi deficit de ATP. O altă ipoteză consideră că ar exista un defect de activitate a cistinreductazei urmat de blocarea transformării cistinei în cisteină. Evoluţia bolii este gravă, cu sfîrşit letal după 2 ani, prin accidente de deshidratare cu acidoză, hipokaliemie, colaps, insuficienţă renală tubulară şi infecţii supraadăugate.

Tratamentul constă în administrarea de lichide în cantitate suficientă, soluţii alcaline, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, vitamina D sau substanţe chelatoare.

Iminoglicinuria

Este o anomalie chimică benignă, fără manifestări clinice deosebite. Se datoreşte unei insuficienţe în transportul glicinei la nivelul tubilor renali, simptomele fiind asemănătoare cu cele din glicinurie. Boala pare a fi transmisă ereditar dominant.

Tulburările metabolismului purinelor şi pirimidinelor

Guta. Este o boală ereditară cu transmitere dominant autosomală, cu o frecvenţă mai mare la bărbaţi. Hiperuricemia poate apărea în orice perioadă a vieţii, manifestîndu-se prin fenomene de artrită acută gutoasă, acumulare de acid uric în şi în jurul articulaţiilor sau în altă parte, calculoză urinară cu cristalurile şi insuficienţă renală progresivă. Această afecţiune poate apare ca secundară în urma altor afecţiuni prin creşterea nivelului acidului uric în sînge cum ar fi : tulburări în stocarea glicogenului, deficienţe în 6-glucozo-fosfataze, în cetoacidoza diabetică, sarcină, obezitate, hipercolesterolemie, hipoparatiroidism şi psoriazis. Concentraţia acidului uric s-a constatat a fi crescută şi la copiii cu mongoloism. Guta primară apare, după cum am arătat mai înainte, mai des la bărbaţii adulţi şi la femei după menopauză. S-au descris în literatură peste 17 cazuri de gută la copii sub 10 ani. Există cel puţin două forme genetice ale hiperuricemiei : primul, prin supraproducţie de acid uric printr-un mecanism neelucidat, iar al doilea, prin scăderea activităţii cu 5% faţă de normal a enzimei hipoxantin-guanin-fosforibazil-transferază. S-a descris şi o asociere între gută şi creşterea activităţii eritrocit-glutation-reductazei.

Tratamentul artritei acute gutoase se face cu colchicină, care trebuie administrată în doză suficientă şi sub supraveghere medicală.

Descoperirea allopurinolului pentru tratamentul hiperuricemiei a însemnat un pas înainte. Acest agent : hidroxi-pirazolo-pirimidina scade concentrația acidului uric în sînge și urină prin inhibarea xantinoxidazei. Acest tratament are efect în hiperuricemia ce produce artrite, nefropatii și tofi.

Sindromul Lesch-Nyhan. Este o formă a hiperuricemiei întîlnită la copii, clarificată în 1964 și des asociată cu tulburări ale sistemului nervos central. Acest sindrom este relativ cel mai comun dintre tulburările privind hiperglicemia, hiperuricemia în copilărie. Autorul deține informații a peste 100 asemenea cazuri pînă în 1964.

Acest sindrom sau defectul hipoxantin-guanin-fosforibaziltransferazei sau gura infantilă cu allopurinol este o boală ereditară transmisă recesiv-X-linkat care afectează exclusiv sexul masculin, caracterizată prin producerea excesivă de acid uric. Heterozigoții sînt hiperuricemici.

Semnele clinice cardinale ale acestui sindrom sînt : întîrzierea mintală în proporție foarte mare, paralizie cerebrală, coreoatetoză. Majoritatea pacienților au distruse buzele și o parte din ei își amputează degetele. Din punct de vedere biochimic tulburarea majoră este hiperuricemia. Patogenic, este vorba de un defect enzimatic în hipoxantin-guanin-fosforibazil-transferază. Kelly și colaboratorii au definit în 1971 trei forme mutante de enzimă. Enzima este aparent prezentă în mod normal în toate țesuturile corpului. Defectul enzimatic poate fi pus în evidență prin detectarea lui în fibroblaștii cultivați și în celulele obținute prin amniocenteză, permițînd stabilirea unui diagnostic prenatal al anomaliei. Femeile purtătoare se detectează prin cultivarea fibroblaștilor.

Xantinuria. Este o boală metabolică rară în care xantina se excretă în cantitate mare prin urină. Pacienții cu xantinurie nu au crescută concentrația xantinei în urină. Diagnosticul se poate preciza doar prin scăderea acidului uric în ser și urină. Se pot elimina calculi xantinici, dar nu se cunoaște cîți dintre bolnavii de calculoză xantinică prezintă defectul enzimatic al xantinuriei. Din punct de vedere patogenic se pare că există o tulburare a activității xantinoxidazei pentru xantină, pusă în evidență prin biopsie jejunală. Este bine să reținem că în general catabolismul purinelor la om este dus pînă la producerea acidului uric, care este excretat în urină. Precursorul acidului uric este xantina iar al ei hipoxantina. Atît oxidarea hipoxantinei în xantină cît și oxidarea xantinei în acid uric sînt catalizate enzimatic de către xantinoxidază, enzimă găsită în mucoasa intestinală și ficat.

Aciduria orotică. Această afecțiune este ereditară, fiind o tulburare a metabolismului acidului orotic, metabolit ce se interpune în sinteza pirimidinelor. Această afecțiune a fost studiată în detaliu la un pacient decedat de varicelă avînd 2 ani jumătate. Apoi s-au făcut studii pe familii mai numeroase, determinîndu-se caracterul ereditar de transmitere autosomal recesiv iar defectul localizat la nivelul metabolismului. Aciduria orotică se mai poate constata și la bolnavii canceroși tratați cu substanțe chimice de tipul 6-azuridinei.

Clinic boala se caracterizează prin anemie megaloblastică rezistentă la tratamentul cu vitamina B_{12}, acid folic sau acid ascorbic. Leucopenia, întîrzierea creșterii și aspectul albastru al scleroticelor au fost adesea

observate. De cele mai multe ori se asociază în prima copilărie și infecția. În urină vom găsi o eliminare crescută de acid orotic (1,5 g/zi) și cristale de acid orotic, uneori putînd constata obstrucții uretrale și ureterale datorită obstruării căilor prin aceste cristale. Din punct de vedere patogenic au rol 2 enzime în metabolismul distal al acidului orotic : orotidilic-acid-acid-pirofosforilaza și orotidilic-acid-decarboxilaza. Aceste enzime sînt absente în ficat, hematii, leucocite și fibroblaști din culturi de țesuturi la homozigoții cu semne de boală și au activitate redusă la jumătate din heterozigoți.

Implicarea a două enzime ridică probabilitatea mutației unei gene de control mai degrabă decît a unei gene structurale. Apariția acestei afecțiuni la bolnavii tratați cu 6-azuridină în care constatăm creșterea în urină a acidului orotic și orotidinei arată că acest medicament este competitiv inhibitor a orotidilic-decarboxilazei. Se obțin rezultate bune prin administrarea nucleotizilor ce duc la regresarea simptomelor hematologice și creșterea în greutate a pacienților. Se utilizează și corticosteroizii ce duc la îmbunătățirea stării generale.

Aciduria aminoizobutirică. Se caracterizează printr-o excreție mare în urină a acidului beta-aminoizobutiric. Această boală este o curiozitate de laborator. Afecțiunea are un caracter ereditar sau poate fi întîlnită în leucemii, datorită distrugerii acizilor nucleici celulari.

Boala se transmite recesiv, ea apare în 10% din cazuri la populația albă, 20% la populația de culoare din America, 40% la orientali și indienii din America.

Anomaliile metabolismului hidraților de carbon

Tulburările de transfer ale hidrocarbonatelor vizează malabsorbția glucozei și galactozei fiind incluse de cele mai multe ori în sindroame de malabsorbție generală. Există însă și forme specifice și ereditare de tulburare a absorbției glucozei și galactozei precum și un deficit de absorbție a tuturor hidrocarbonatelor. Este cunoscut că spre deosebire de fructoză, glucoza și galactoza se absorb printr-un mecanism activ. Clinic aceste tulburări se manifestă prin diaree, scaune lichide, acide și mucoase, scădere în greutate, ajungîndu-se progresiv la malnutriție gravă.

Din punct de vedere biochimic întîlnim scaune cu pH acid și conținut mare în acid lactic și acizi volatili, glucoză și galactoză. Glicozuria moderată se datorează unei tulburări în reabsorbția tubulară renală a glucozei. Nu există lactozurie și zaharozurie.

Din punct de vedere genetic, boala se transmite autosomal recesiv. La nivelul mucoasei intestinale prin examinări la microscopul electronic s-au găsit modificări discrete.

Tratamentul se bazează pe substituirea hidrocarbonatelor lactoză, zaharoză, maltoză, glucoză, amidon cu fructoză. Evoluția bolii este bună dacă se aplică un tratament corect și adecvat.

1. Diabetul zaharat. Este o boală metabolică poligenică multifactorială a cărei incidență în populație este din ce în ce mai mare, în raport cu creșterea vîrstei. Implicațiile genetice sînt cu atît mai impor-

tante cu cît debutul manifestărilor este mai precoce (diabetul juvenil este cel mai mult influențat genetic). Pînă la ora actuală nu se cunoaște mecanismul patogenic al diabetului în toate etapele lui. Se pare că mutația genică influențează celulele beta din pancreas care nu mai elaborează insulina. Sau poate exista o perturbare a genelor operatoare, o eroare de sinteză de pătrundere în celulă, de depozitare, de excreție sau de transport al insulinei, sau să existe substanțe care să inhibe activitatea insulinei.

Boala apare la sugari cel mai devreme după 2 luni de viață, se manifestă brutal, de obicei concomitent cu o infecție. Stabilirea diagnosticului în această etapă este dificilă deoarece simptomele sugarului sînt asemănătoare cu ale multor afecțiuni în special meningo-cerebrale.

Unul din cele mai importante semne este hiperglicemia care ajunge la 2—5 g/1000 (normal 0,70—1,20 g/1000) care este însoțită de acidoză cu scăderea pH sanguin și a rezervei alcaline. Proba hiperglicemiei provocate este caracteristică, se ridică la peste 2 g/1000 și nu revine la normal după $1^1/_2$ ore. Se deosebește de hiperglicemia renală în care curba hiperglicemiei provocate nu depășește 1,80 g/1000, revenind la normal după 2 ore. Glicozuria ajunge la 30—80 g/1000. Lipidele sanguine sînt crescute la 7—14 g/1000, iar colesterolul la 4—5 g/1000.

Tratamentul constă în corectarea perturbărilor metabolice cu insulinoterapie obligatorie. Complicația majoră a acestei boli este coma diabetică, în care cel mai valoros examen este cetonemia. Rezerva alcalină este scăzută (10—15 volume CO_2%). Tratamentul acestei complicații este de extremă urgență.

2. **Glicozuria renală ereditară.** Este o boală genetică transmisă dominant autosomal.

Din punct de vedere patogenic există 2 varietăți : diabetul renal propriu-zis, care constă într-o anomalie a sistemelor de transport tubular al glucozei și capacitatea de resorbție scăzută și pseudo-diabetul renal, în care tulburarea este consecința unei exagerări a dispersiei nefrotice normale. În această boală glicozuria este intermitentă uneori postprandială, putînd ajunge la 5—30 g/zi. Nu este însoțită de hiperglicemie.

3. **Fructozuria esențială prin deficit de chinază** apare la homozigoți printr-o genă rară care se transmite autosomal recesiv.

La heterozigoți nu au putut fi detectate anomalii. Blocarea enzimatică este la nivelul transformării fructozei în fructoză-1-fosfat.

4. **Intoleranța ereditară la fructoză prin defect de aldolază.** Este o eredopatie metabolică ce se deosebește de fructozuria esențială. Deficitul enzimatic este la nivelul scindării fructozo-1-fosfatului în triozefosfați care sînt regrupate în fructoză-1-6-difosfat și se metabolizează în fructoză-6-fosfat și apoi în glucoză-6-fosfat sub acțiunea unor aldolaze hepatice și musculare. Clinic se manifestă prin anorexie, grețuri și vărsături, însoțite de fenomene hipoglicemice, paloare, transpirații, vărsături, tulburări de cunoștință pînă la comă. În urină vom găsi fructozurie, proteinurie și hiperaminoacidurie. Transaminazele serice sînt crescute. Hiperbilirubinemia este comună dar moderată. Tratamentul constă în eliminarea fructozei din regimul alimentar. Evoluția bolii este lentă spre deces prin accese repetate de hipoglicemie, denutriție și ciroză hepatică.

5. Diabetul galactozic prin defect de galactokinază. Este o formă rară de eroare a metabolismului galactozic. Este blocată fosforilarea galactozei catalizată de galactokinază.

Clinic, se caracterizează prin galactozemie, galactozurie şi cataractă. Lipsesc întîrzierea mintală şi aminoaciduria.

6. Galactozemia. Această afecţiune se caracterizează printr-un deficit în galactoză-1-fosfat-uridil-transferază. Copiii cu galactozemie la naştere sînt aparent normali, manifestările apar după alimentarea cu lapte. Hepatomegalia este un semn foarte constant, icterul se observă de asemenea şi este de grade variate pînă la instituirea tratamentului dietetic corespunzător. Scăderea în greutate datorită vărsăturilor şi diareei sînt prezente. Letargia şi hipotonia sînt frecvente. Evoluţia în unele cazuri poate fi fulgerătoare prin deces datorită inaniţiei, infecţiei sau insuficienţei hepatice. Cataracta este notată la unii pacienţi chiar în primele zile de viaţă. Dacă nu se aplică un tratament corespunzător şi dacă copiii supravieţuiesc mai mult de cîteva săptămîni, apar semne neurologice ca : întîrziere mintală, convulsii, uneori se pot constata chiar tulburări electroencefalografice. La un număr mic de cazuri cu formă medie a bolii, diagnosticul se poate face, după cîteva săptămîni sau luni, prin : tulburări digestive vagi, întîrziere în dezvoltarea fizică şi mintală, cataractă, intoleranţă la lapte, care sugerează diagnosticul de galactozemie.

Din punct de vedere histopatologic se constată depuneri de grăsimi la nivelul ficatului datorită inaniţiei şi infecţiei. Uneori găsim modificări ca în ciroză, canaliculi dilataţi obstruaţi cu pigmenţi biliari. La nivelul ţesuturilor putem găsi galactitol şi galactozo-1-fosfat. Galactitolul se întîlneşte şi la nivelul cristalinului, prezenţa sa explicînd cataracta. Diagnosticul se stabileşte prin examinări de laborator ; prezenţa galactozei în urină ne sugerează diagnosticul.

Cel mai important test este punerea în evidenţă a galactozei-1-fosfat-uridil-transferazei în eritrocite. În cazurile netratate măsurarea galactozei-1-fosfatului în eritrocite este importantă.

Tratamentul acestei boli constă în excluderea galactozei din dietă. Prognosticul afecţiunii este rezervat, deoarece tulburările nervoase şi cataracta lasă sechele, chiar după un tratament corect efectuat. Din punct de vedere genetic, boala este ereditară şi se transmite autosomal recesiv. Mai recent s-a descris o variantă genetică de transferază denumită varianta Duarte în care jumătate din homozigoţi prezintă o activitate normală a transferazei. Indivizii cu această variantă sînt clinic asimptomatici.

În general, în această boală gena mutantă se manifestă în stare homozigotă şi este responsabilă de deficitul în galactoză-1-fosfat-uridil-transferază. Blocarea există la nivelul transformării galactozei în glucoză.

7. Defect al galactokinazei. Un număr redus de pacienţi au fost găsiţi cu reducerea activităţii galactokinazei. Primul caz cu această tulburare a fost descris în 1965 de Gitzelmann, ca un galactozodiabet asociat cu neurofibromatoză. Un important semn clinic în defectul de galactokinază este cataracta nucleară. La un caz s-a pus în evidenţă şi prezenţa hepatosplenomegaliei. Activitatea transferazei

eritrocitare este normală. Galactoza şi galactitolul au fost găsite în urina bolnavilor ce nu ţineau o dietă corespunzătoare. Boala este ereditară şi se transmite autosomal recesiv. Reducerea activităţii galactokinazei eritrocitare a fost găsită la părinţii acestor pacienţi.

8. **Fructozuria esenţială.** Este o tulburare genetică rară, transmisă autosomal recesiv. Incidenţa în populaţie este apreciată în general la 1/130 000. Pacienţii cu această anomalie sînt asimptomatici. Diagnosticul se bazează pe identificarea cromatografică a fructozei în urină. Deficienţa este la nivelul fructokinazei hepatice.

9. **Intoleranţa ereditară la fructoză prin defect de aldoză.** Este o boală ereditară transmisă autosomal recesiv. Uneori se constată şi transmiterea dominantă. Din punct de vedere clinic indivizii cu această anomalie sînt asimptomatici dacă fructoza este exclusă din regimul alimentar. Dacă nu este exclusă apar manifestări clinice cum ar fi : hipoglicemie, tremor, dezorientare, vărsături, convulsii şi comă. Dacă se continuă acelaşi regim, simptomele progresează spre deces. Ingestia cronică de fructoză la copii poate duce la apariţia de simptome similare galactozemiei, hepatomegaliei : vărsături, icter, hiperbilirubinemie, albuminurie şi aminoacidurie. În această afecţiune deficienţa enzimatică se caracterizează printr-o marcată reducere a fructozo-1-fosfat-aldolazei.

În cazurile cu evoluţie cronică se constată hepatomegalie cauzată în parte de acumularea de grăsimi. Nivelul enzimelor SGOT sînt crescute, iar examenul histologic obţinut prin puncţia hepatică relevă semne de ciroză incipientă. Potasiul seric poate fi scăzut. Tratamentul constă în corectarea hipoglicemiei prin administrarea de glucoză. Regimul alimentar va fi lipsit de fructoză. În general prognosticul este bun.

10. **Intoleranţa familială la galactoză şi fructoză.** Această afecţiune a fost descrisă la 2 surori. Ambele forme induc hipoglicemie severă şi scăderea fosforului după administrarea de fructoză. Activitatea eritrocitară a galactozei-1-fosfat-uridil-transferaza este normal. Patogenia acestui sindrom este nelămurită pînă în prezent.

11. **Pentozuria.** Este o boală genetică ereditară transmisă autosomal recesiv şi apare cu predilecţie la evrei. Zahărul găsit în urină este 1-xyluloza care este excretată în cantitate mare datorită blocării conversiunii xylozei în xylitol. Nu are un tratament deosebit. S-a demonstrat că aminopterina şi antipirina cresc la excreţia de L-xyluloză la subiecţii cu pentozurie.

12. **Hipoglicemia.** Hipoglicemia nu este o entitate clinică aparte, ea mai degrabă indicînd o tulburare a mai multor metabolisme şi a tulburărilor endocrine ce menţin homeostazia hidraţilor de carbon. Hipoglicemia poate fi definită cînd nivelul glucozei în sînge este scăzut. În practică considerăm ca hipoglicemie scăderea glucozei în sînge sub 40 mg/100 ml după perioada neonatală şi sub 30 mg/100 ml la nou-născuţii normali în primele 72 ore şi sub 20 mg la nou-născuţii sub greutatea normală în prima lună de viaţă. Aceste valori hipoglicemice sînt asociate cu manifestări clinice. La nou-născut nu există simptome specifice pentru această tulburare. Pot apare tulburări ca : apneea, cianoza, respiraţia neregulată, refuzul alimentării, tremor, furnicături, slăbiciune, transpiraţii, temperatură subnormală, convulsii şi comă. La co-

piii mai mari poate apare paloarea, iritabilitatea, incoordonare motorie, ataxie, strabism şi slăbirea atenţiei. De asemenea transpiraţii şi tahicardie. Copiii se mai pot plînge de cefalee, greţuri, anxietate, foame etc. Răspunsul la glucoză este prompt.

Hipoglicemia în perioada neonatală apare într-un procent de 2—3/1000 nou-născuţi. La nou-născuţii cu greutate mai mică sau cu tulburări în perioada prenatală, incidenţa este de 20 de ori mai mare. Hipoglicemia este mult mai puţin frecventă după perioada neonatală. Datele recente arată un procent de 2/1000 din internaţii în spitale.

În privinţa clasificării hipoglicemiei se întîmpină dificultăţi din cauza necunoaşterii mecanismelor tuturor tipurilor de hipoglicemie.

Există o varietate mare de tipuri de hipoglicemii cum ar fi hipoglicemiile cauzate de tulburări metabolice ereditare (glicogenozele, mai ales cele care afectează cu predilecţie ficatul, tipul I, III, IV şi VI), galactozemia, intoleranţa la fructoze, deficienţe în sinteza glicogenului, cistinoze, tirozenemia etc.

Hipoglicemii datorite unor deficienţe endocrine (deficienţe ale hormonului de creştere, ale tircidei, corticosuprarenalei, hiperplazie congenitală suprarenală, boala Addison, în cazuri de hormoni în exces, diabetul mamei, adenom al celulelor insulare, hiperplazia lor, eritroblastoza fetală, prediabetul).

Hipoglicemiile pot avea şi alte cauze ca : utilizarea alcoolului, hepatitele, cirozele, folosirea salicilaţilor, a medicamentelor hipoglicemiante, prezenţa unor tumori ca fibrosarcoame, tumora Wilms, hepatoame, leziuni talamice, sindromul de malabsorbţie şi hipoglicemii idiopatice cum ar fi boala Beckwith caracterizată prin visceromegalii, hernie ombilicală, microcefalie, hipoglicemie.

13. **Glicogenozele.** În această grupă încadrăm boli în care este stocat glicogenul şi se pot defini ca afecţiuni ereditare ce constau în distribuirea cantitativă sau calitativă a glicogenului în general sau în anumite organe specifice. Sînt descrise aproximativ 11 tipuri de asemenea afecţiuni ; 4 din ele fiind descrise de C o r i iar tipul (0) este redat doar pentru a explica natura bolii. Toate tipurile de glicogenoză se transmit ereditar autosomal recesiv cu excepţia tipului IX care se transmite x lincat. Din punct de vedere clinic afecţiunile se împart în funcţie de felul cum interesează primar ficatul sau musculatura.

Tipurile care afectează primar ficatul sînt : 0, I, Ia, IIIa, b, c, d, IV, VI, IXa, b. Tipurile ce afectează primar musculatura sînt : IIa, b, V, VII, VIII, X. Este cunoscut că toate aceste tipuri au la bază o tulburare enzimatică. În tipul 0 este un defect enzimatic al glicogen-transferazei, în tipul Ia este afectată glucozo-6-fosfataza, în tipul Ib este o deficienţă funcţională a glucozo-6-fosfatazei. În tipul II este un defect liozomal al alfa-1,4-glucozidazei. La fel, acelaşi defect şi în tipul IIb. În tipul III este un defect la nivelul amilo-1,6-glucozidazei, ca în subtipurile a, b, c, d. În tipul IV întîlnim un defect amilo-1,4-1,6-transglucozilazic. În tipul V este o deficienţă a fosforilazei musculare. În tipul VI a fosforilazei hepatice. În tipul VII un deficit al fosfofructo-

chinazei. În tipul VIII, o deficiență a fosfohexozizomerazei. În tipul IX a, b, este o tulburare a fosforilazei chinazei. În tipul X la fel. Clinic se manifestă la copii după naștere, cu fenomene de convulsie, hipoglicemie, întîrziere mintală și fizică.

Tipul I se caracterizează prin absența hepatică și renală a glucozo-6-fosfatazei și se manifestă în perioada neonatală cu fenomene convulsive, hipoglicemie, hepatomegalie. Pielea este subțire cu venule proeminente și timpul de sîngerare prelungit. Prezența tulburărilor de creștere intră în aspectul caracteristic al bolii (fig. 100). Boala interesează ambele sexe în mod egal, se transmite autosomal recesiv. În Suedia spre exemplu se întîlnește la 1/400 000 nou-născuți vii.

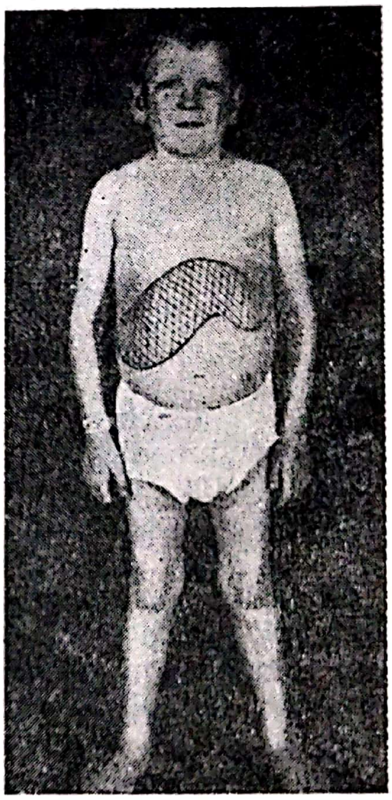


Fig. 100 — Copil cu glicogeneză tip I (după H. Barnett).

Tipul II este cunoscut ca o glicogenoză generalizată sau ca o cardiomegalie datorită depunerii de glicogen. Tipul IIa este descris sub numele de boala Pompe.

Tipul V este cunoscut și sub denumirea de boala McArtle datorită absenței complete a fosforilazei în fibrele musculare striate. Diagnosticul se stabilește prin biopsie musculară.

Tipul VII s-a descris recent în familiile japoneze, mai ales în căsătorii consanguine. Tratamentul în aceste cazuri este conservativ dietetic. Vom fi atenți la unele cazuri dacă apar acidoza și infecțiile care trebuie combătute prompt și corect.

Anomaliile metabolismului lipidic

Nivelul lipidelor și lipoproteinelor în plasmă variază în raport cu vîrsta. Copiii în general au un nivel mai scăzut al colesterolului și fosfolipidelor față de adulți. Concentrația totală de lipide variază în general între 400 mg și 1000 mg/100 ml. Trigliceridele spre exemplu variază între 25—150 mg/100 ml, acizii grași liberi 3—7 mEq/l, cerebrozidele 3,5—5,7 mg/100 ml, vitamina A 0,02 mg/100 ml, iar vitamina E 0,6—1,2 mg/100 ml.

1. **Hiperlipidemia.** Această afecțiune este variabilă și trebuie să ținem cont de ce fracțiune lipidică este crescută sau scăzută, putînd fi : hipergliceridemie, hipercolesterolemie și hiperfosfolipidemie. Se mai pot împărți chiar și după fracțiunea lipoproteinei care este crescută. Există o tendință la care ne asociem și noi de a împărți aceste tulburări de

metabolism lipidic în două categorii : prima categorie, în care intră boli datorită unor erori de metabolism ereditare sau care rezultă în urma unor mutații genice ; a doua grupă cuprinde boli care apar în urma altor afecțiuni cum ar fi sindromul nefrotic, diabetul zaharat, hipotiroidismul etc. Fredrickson și colaboratorii au clasificat tulburările metabolismului lipidic în 5 tipuri :

a. *Hiperlipemia Burger Grutz* sau tipul I hiperlipoproteinemia, care este o afecțiune familială rară. În majoritatea cazurilor se descoperă înainte de vîrsta de 10 ani, uneori se descoperă întîmplător făcînd analize serologice pentru alte afecțiuni. Lipidele în plasmă sînt mult crescute, între 3—10 g‰, mai ales trigliceridele. Serul are aspect lactescent, bolnavii prezintă hepato- și splenomegalie, erupții xantomatoase, crize dureroase abdominale. Natura precisă a defectului metabolic enzimatic nu se cunoaște cu precizie.

b. *Hiperbetalipoproteinemia familială* (tipul II hiperlipoproteinemia). Este cea mai bine cunoscută afecțiune legată de tulburarea metabolismului lipidic. Clinic se manifestă prin xantoame cutanate și tendinoase și fenomene de ateromatoză coronariană. În plasmă găsim crescută fracțiunea beta-lipoproteică. Colesterolul este ridicat la peste 1000 mg/100 ml. Este o boală care se transmite autosomal dominant aproape cu penetranță completă.

c. *Hiperlipoproteinemia* (tipul III). Este o boală mai rară, se descoperă după 25 de ani. În ser se vor găsi niveluri crescute ale colesterolului, trigliceridelor și betalipoproteinelor. Xantoamele apar la adulți de obicei la nivelul palmelor. De asemenea, afecțiunile cardiace sînt agravate la bolnavii la care se constată hiperlipoproteinemie.

d. *Hiperlipoproteinemia* (tipul IV) sau hiperbetalipoproteinemia familială. Boala se întîlnește la adulți, rar la copii. Serul are aspect lactescent datorită creșterii lipoproteinelor. Crește concentrația lipoproteinelor cu mobilitate pre-beta. Nivelul trigliceridelor este crescut.

e. *Hiperlipoproteinemia* (tipul V) este o afecțiune mixtă a hiperlipoproteinemiei în care găsim crescut nivelul colesterolului și trigliceridelor.

— Deficiența alfalipoproteinei (boala Tangier) este o anomalie familială rară datorită lipsei alfalipoproteinei. Există depunere de colesterol la nivelul amigdalelor, corneei, mucoasei intestinale. Boala are un caracter ereditar.

— Deficiența betalipoproteinei. Boala se caracterizează prin hematii anormale, tulburări în absorbția grăsimilor și ataxie. Copiii se nasc cu talia și greutatea subnormale. Steatoreea și distensia abdominală apar în primul an de viață. Este o deficiență în absorbția trigliceridelor, acizilor grași vitaminei A ; hematiile sînt crenelate.

Sistemul neuromuscular este des afectat și se manifestă prin ataxie mai ales la membrele inferioare. În adolescență apare și retinita pigmentară ce se manifestă la început prin scotoame, tulburări de vedere și în cele din urmă cecitate. Este o boală ereditară datorită unui defect genetic ; în unele familii s-a întîlnit consanguinitate.

Lipodistrofia progresivă. Afecţiunea se caracterizează prin dispariţia progresivă a grăsimii subcutanate limitată la porţiunea superioară a corpului. Fetele sînt afectate de 2 ori mai frecvent decît băieţii. Boala apare de obicei în copilărie, adolescenţă sau chiar la vîrsta adultă. Dispariţia grăsimii este caracteristică la nivelul feţei. Există şi o formă congenitală de lipodistrofie. Această formă afectează în mod egal ambele sexe şi se transmite autosomal recesiv. Hipertrigliceridemia este frecventă în această boală.

Acedennia izovalerică (sindromul mirosului de picioare transpirate). Boala este congenitală datorită unei erori de metabolism la nivelul ramurii scurte a acizilor graşi. Boala a fost descrisă în 2 familii de Sidbury, Smith şi Harlan. Copiii sînt normali la naştere, dar repede devin letargici, expirul prezintă un miros caracteristic. Boala evoluează spre deshidratare, acidoză şi convulsii. Mirosul caracteristic al aerului expirat, al lichidelor organismului se datorește prezenţei acizilor butiric şi hexanoic. Copiii mor înainte de 4 săptămîni de viaţă prin infecţii grave cu germeni gramnegativi şi pancitopenie.

Boala Refsum. Este o afecţiune a sistemului nervos descrisă în 1946. Se caracterizează prin retinită pigmentară, polinevrită periferică, ataxie cerebrală, hiperalbuminorahie. Copiii prezintă şi anomalii de conducere cardiacă, modificări pupilare, surditate de percepţie, anosmie, ihtioză, anomalii scheletice. Boala se transmite autosomal recesiv.

O altă grupă de anomalii ale lipidelor o constituie grupa mare a lipoidozelor. Cu acest grup de boli se întîlnesc frecvent medicii practicieni, în special pediatrii. Frecvent se constată la copii tulburări motorii şi intelectuale. În această categorie se încadrează următoarele afecţiuni care au fost descrise în mare parte într-un alt capitol. Le redăm totuşi şi aici cu titlu informativ : boala Tay Sachs, boala Gaucher, leucodistrofia metacromatică, boala Niemann-Pick, boala Fabry, boala Crable.

Anomaliile metabolismului proteic

Pînă la ora actuală 60 de proteine diferite au fost izolate din serul uman cu rol în coagulare, transportarea de grăsimi, vitamine, hormoni, menţinerea presiunii oncotice şi inhibitori ai diferitelor enzime proteolitice. Imunoglobulinele constituie cea mai eterogenă grupă a proteinelor din ser. Se cunosc pînă la ora actuală 5 clase distinctive de imunoglobuline :

1. Imunoglobulina „G" sau IgG ;
2. " „A" sau IgA ;
3. " „M" sau IgM ;
4. " „D" sau IgD ;
5. " „E" sau IgE.

Imunoglobulinele „G" se subîmpart în 4 subclase iar imunoglobulinele „A" în 2 subclase. Imunoglobulina „A" este găsită în cantitatea cea mai mare în toate secreţiile organismului.

Agamaglobulinemia x linkată este o boală ereditară ce constă într-o tulburare a sintezei tuturor imunoglobulinelor, ce duce la o insuficientă formare de anticorpi la băieţii afectaţi. La aceştia apar frecvent infecţii grave, ca otita medie, sinuzita, conjunctivite, pneumonii, furunculoză. Imunoglobulinele sînt scăzute sub 5% din nivelul lor normal.

Disgamaglobulinemia este un defect imunoglobulinic parţial. Sînt descrise multe varietăţi. Aproximativ la 0,7% din populaţie este interesată imunoglobulina A. Această afecţiune se poate asocia cu boala celiacă, infecţii respiratorii, boli de colagen. Dacă scad imunoglobulinele G şi A şi creşte IgM, vom întîlni neutropenie, anticorpi antihematici sau alte fenomene autoimune. Defectul se transmite x linkat.

Displazia chimică ereditară. Este o boală caracterizată prin deficienţă celulară şi umorală. Boala se transmite x linkat autosomal recesiv. Afectează copiii în primele luni de viaţă. Infecţia cu candida este frecventă. Infecţiile pulmonare şi digestive, la fel.

Aplazia congenitală a timusului (sindromul Di George) este o malformaţie congenitală puţin comună. Copiii afectaţi prezintă tetanie. Anomalia se asociază cu alte defecte ca : anomalii ale urechilor, fisură nazală, micrognaţie, malformaţii cardiace, în special în partea dreaptă a arcului aortic.

Sindromul Wiskott-Aldrich se transmite x linkat recesiv. Afectează de obicei băieţii şi se manifestă prin eczeme, trombocitopenie, creşterea IgA, infecţii respiratorii repetate ; există o insuficienţă în formarea anticorpilor. Moartea survine prin limforeticuloame maligne.

Sindromul Louis Bar. Este o boală autosomal recesivă. Bolnavii prezintă ataxie cerebrală în al doilea an de viaţă, telangiectazie oculară şi cutanată în primele 2 decade de viaţă. În 70% din cazuri lipseşte imunoglobulina A.

Boala Osler-Quincke. Este o boală ereditară ce constă în prezenţa edemelor circumscrise subcutanate la nivelul orofaringelui, laringelui şi tractului gastrointestinal. Edemul angioneurotic se transmite autosomal dominant. Apare în prima decadă de viaţă.

Boala Wilson. Este o afecţiune ereditară a metabolismului cuprului cu patogenie neclarificată, din care rezultă ciroza ficatului, degenerarea ganglionilor de la baza creierului datorită depunerii excesive de cupru. Se transmite autosomal recesiv.

Deficienţe enzimatice la nivelul hematiilor şi leucocitelor

Peste 14 deficienţe enzimatice sînt descrise ca putînd să se manifeste prin hemoliză. Mecanismul precis de producere a hemolizei nu este elucidat pînă în prezent.

Anemia hemolitică ereditară nesferocitară. În această boală există o deficienţă în piruvatkinază şi se întîlneşte la popoarele din nordul Europei, în Italia, în Japonia, în Mexic, la negrii din S.U.A. şi la fetele din Siria.

Deficienţe în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază globulară. Peste 80 de variante ale acestei deficienţe enzimatice sînt descrise. Clinic se manifestă prin anemie hemolitică, icter intens în perioada neonatală. Poate să apară în urma acţiunii unor medicamente sau infecţii.

Methemoglobinemia ereditară. Este rezultatul unei deficienţe în methemoglobinreductază. Copiii sînt cianotici şi nu prezintă fenomene de hemoliză.

Există o mulţime de deficienţe enzimatice *leucocitare* care se asociază cu multe sindroame deja descrise.

Fosfataza alcalină leucocitară. Este redusă la pacienţii cu leucemie mieloidă. O găsim crescută în boala Hodgkin şi sindromul Down.

Alte anomalii ale metabolismului ar fi mucopolizaharidozele, pe care le-am analizat într-un alt capitol dar le menţionăm informativ şi aici : sindromul Hurler, sindromul Hunter, sindromul Sanfilippo, sindromul Morquio, sindromul Maroteaux-Lamy, lipomucopolizaharidozele. Toate aceste sindroame se transmit autosomal recesiv cu excepţia sindromului Hunter ce se transmite x linkat recesiv. Frecvenţa lor este rară : 1/100 000 nou-născuţi. Cariotipul în multe cazuri este normal. Există deficienţe lizozomale (betagalactozidaza) şi o activitate mai mare a altor enzime lizozomale, în sindromul I, II şi III.

Tulburări ale metabolismului porfirinei

Această tulburare poate fi ereditară sau secundară altor boli şi constă în creşterea şi excreţia mărită a porfirinei.

Porfiria congenitală eritropoietică (boala Günther). Este o boală caracterizată prin manifestări cutanate, splenomegalie, anemie hemolitică, creşterea porfirinei în urină şi scaune. Cutanat se manifestă prin eritem, vezicule, bule ce apar pe părţile expuse la soare. Hipertricoza se găseşte frecvent. Este o boală ce se transmite autosomal recesiv. În unele cazuri splenectomia are rezultate pozitive.

Protoporfiria eritropoietică. Este o afecţiune mai frecventă, se manifestă clinic cu tulburări cutanate de fotosensibilitate, cu excreţie mare de protoporfirină. Este o boală ereditară cu transmitere autosomal dominantă.

Porfiria hepatică. Se manifestă clinic cu tulburări nervoase, dureri abdominale, constipaţie, vărsături, hipertensiune, tahicardie, nevrite periferice. Boala se transmite ereditar dominant cu expresivitate variabilă.

Porfiria mixtă. Se caracterizează prin leziuni cutanate, manifestări abdominale şi nervoase. Se elimină în cantitate mare coproporfirina, protoporfirina şi uroporfirina în scaun. Manifestările cutanate debutează la vîrsta adultă în special pe părţile expuse la soare. Boala este ereditară şi se transmite autosomal dominant.

Coproporfiria hepatică ereditară. Se manifestă ca porfiria mixtă. Se transmite autosomal dominant, iar în scaun se evidenţiază coproporfirina III.

— Fibroza chistică a pancreasului. Este o boală descrisă prima dată de Andersen în 1938, apoi a fost studiată de Blackfon şi May

Harper în Australia, Parmelee în S.U.A., Fanconi în Europa. Boala afectează mai multe organe şi sisteme. Cele mai serioase manifestări sînt cele pulmonare şi circulatorii. Boala apare la orice vîrstă. Se întîlneşte rar la negri şi orientali şi excepţional la mongoli. Frecvenţa ei la rasa albă este 1/4000 — 1/2000 nou-născuţi vii. Este o boală ereditară cu transmitere mendelian recesivă. Cam 2% din populaţie sînt purtători ai genei recesive.

Există o mulţime de anomalii congenitale care interesează *globulele roşii*. Astfel vom aminti :

— Anemia sferocitară ereditară care este o boală familială ce se transmite mendelian dominant şi se caracterizează prin hematii mici sferoidale, hemoliză cronică, icter şi splenomegalie. Ea apare în egală măsură la ambele sexe.

— Anemia ereditară eliptocitară. Apare în 0,04% din populaţie. Constă în aspect oval eliptic al eritrocitelor în procent de 50—90%. Este o boală ce se transmite mendelian dominant.

Un alt grup de anomalii congenitale ereditare se referă la modificările structurale şi de sinteză a hemoglobinei. Amintim aici anemia cu celule (hematii) în ţintă (sickle-cell anemia). Această anemie apare mai frecvent la rasa neagră. Este o afecţiune genetică. Există un număr mare de anomalii ale hemoglobinei cum ar fi : hemoglobina C, hemoglobina M.

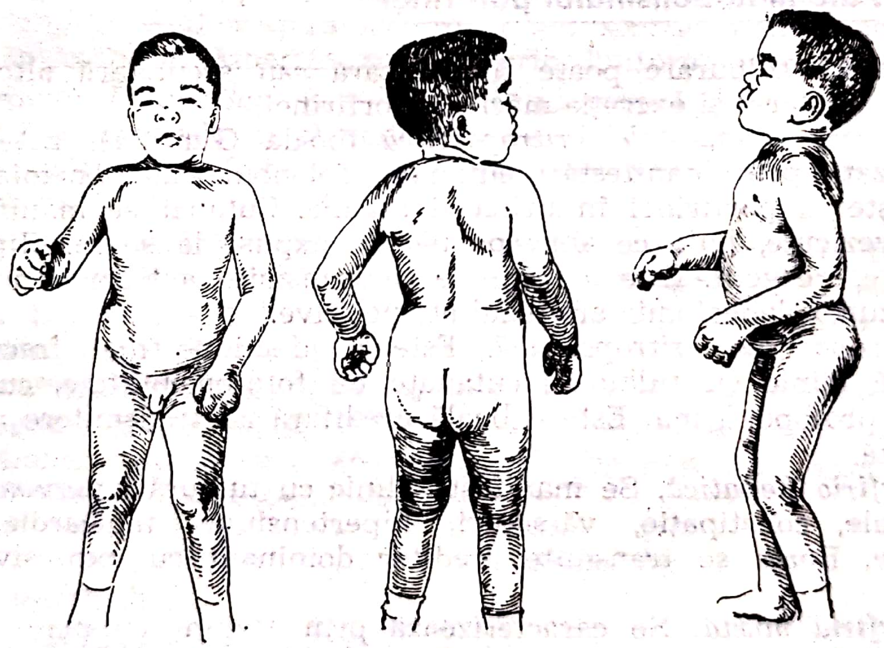


Fig. 101 — Aspectul general al unui copil suferind de mucopolizaharidoză (după H. Barnett).

Există o altă categorie de anemii congenitale care constau într-un defect al sintezei metaglobinei din hemoglobina A. Aici amintim anemia Cooley (beta-talasemia sau anemia mediteraneană). Mai există şi alfa-talasemia şi talasemia minor. Toate acestea au la bază tulburări genetice ce se referă în special la modificări structurale ale hemoglobinei.

Mucopolizaharidozele constituie o altă tulburare genetică metabolică ce se traduce prin perturbări ale biosintezei mucopolizaharidelor la unul din următoarele nivele : *a)* sinteza proteinelor de către ribozomi, *b)* constituirea nuchotidelor din monozaharide, *c)* sulfatarea nuchotidelor.

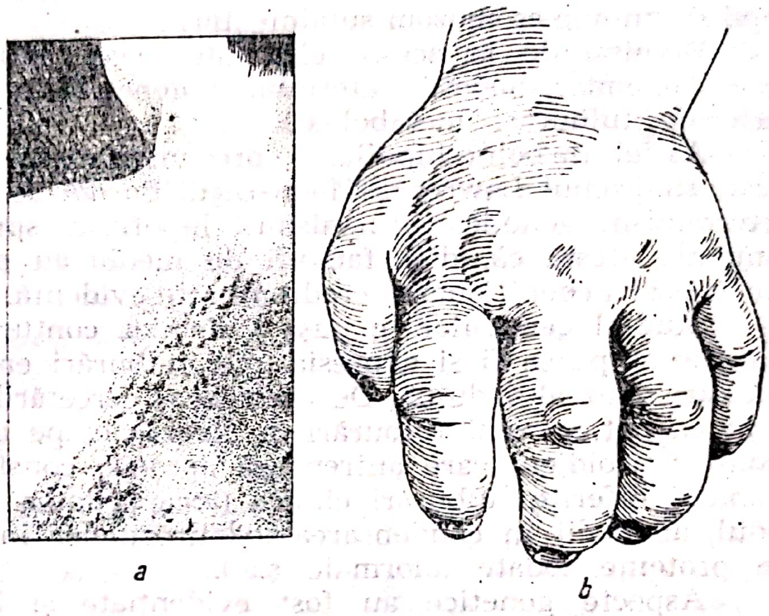


Fig. 102 — Copil cu mucopolizaharidoză.
a — Proliferări nodulare pe fața dorsală a toracelui ; *b* — modificări ale mîinii.

Clinic mucopolizaharidozele se traduc prin : deformări scheletice și articulare, hernii abdominale, hepatosplenomegalie, întîrziere mintală, creșterea mucopolizaharidelor urinare (fig. 101, 102).

Endocrinopatiile genetice*

După mai mult de o jumătate de secol de cercetări intense, s-a stabilit că cele mai multe endocrinopatii sînt expresia unei tulburări genetice, a unei mutații genice și a unei anomalii cromozomiale oarecare. Există, evident, și tulburări endocrine a căror origine este obscură. Cel mai bun exemplu îl constituie gigantismul și acromegalia. Se cunosc de asemenea endocrinopatii care par să fie condiționate predominant de factori mezologici.

Înțelegerea acestei probleme este deosebit de importantă, deoarece un număr impresionant de oameni prezintă o tulburare endocrină.

Anomaliile cromozomiale joacă un rol de maximă importanță în patologia endocrină. Dacă pornim de la premiza că la fiecare 600 de nou-născuți unul are un cariotip XXY, și dacă această frecvență este universală, atunci în lume trăiesc acum cîteva sute de mii de bărbați cu sindrom Klinefelter.

Frecvența superfemelelor este mult mai mică — 1/1 200 fete. Ca atare, în lumea noastră se găsesc cel puțin 150 000 de femei cu mai

*) După acad. Șt. Milcu și colab. — „Endocrinopatiile genetice", Ed. Academiei, 1968.

mulți gonozomi X. Alte 150 000 de femei poartă un gonozom Y și probabil un număr asemănător de femei sînt purtătoarele sindromului Turner.

S-a estimat că incidența trisomiei 21 este de 1,5‰. Aceasta înseamnă că în ultimele decenii s-au născut cîteva zeci de milioane de copii cu un mic cromozom suplimentar.

Pornind de la aceste elemente, acad. Milcu și colab. descriu o serie de endocrinopatii determinate genetic și care prezintă corolar o serie de tulburări metabolice.

Astfel, în bolile hipofizare, precum diabetul insipid, nanismul hipofizar, sindromul Lawrence-Moon-Biedl-Bardet se constată existența unui determinism genetic. În nanismul hipofizar, spre exemplu, cercetările familiale atestă că, deși factorii de mediu au o mare însemnătate, în unele cazuri condiționarea ereditară este evidentă.

Studiul gemenilor în gușa endemică conturează ipoteza că această maladie ar putea fi și expresia unei tulburări ereditare în metabolismul intratiroidian al iodului. De asemenea, cercetările moderne au demonstrat că pot surveni tulburări în diverse etape ale metabolismului hormonilor tiroidieni care antrenează aproape constant o hipertrofie tiroidiană și diferite tulburări clinice (incapacitatea tiroidei de a concentra iodul, anomalii în condensarea iodotirozinelor în iodotironine, formarea de proteine iodate anormale ș.a.).

Aspecte genetice au fost evidențiate și în determinismul unor boli ale paratiroidelor (hipoparatiroidism, pseudohipoparatiroidism) ale suprarenalelor (Addison, sindromul adrenogenital, feocromocitomul ș.a.), ale pancreasului (îndeosebi în diabetul zaharat) unde condiționarea genetică este evidentă.

De asemenea, în cadrul acestor endocrinopatii genetice un loc important îl ocupă disgeneziile gonadale.

Structura gonozomială a zigotului îl definește de la început ca mascul sau ca femelă. Dar, deși organismul este creat genetic ca unisexuat, evoluția și-o începe ambosexuat. Pe parcursul ontogeniei, schema ambosexuală va dezvolta cu precădere elementele sale feminine sau masculine. În condiții normale, toate elementele de sexualizare se dezvoltă în consens cu sexul genetic, ca și cum factorii genetici ar induce sensul evoluției unisexuale a viitorului individ.

Modul în care factorii genetici realizează diferențierea sexuală este binecunoscut la vertebratele superioare și mai ales la om.

Se consideră că formarea gonadei necesită atît participarea autozomilor cît și a gonozomilor.

După J o s s o și colab. (1966), ca o ipoteză provizorie, s-ar putea considera că autozomii poartă genele de funcționare testiculară.

Rolul cromozomilor X (2A+XX) este ovarogenetic.

Rolul heterocromozomului Y pare să fie exclusiv orhigenetic.

În general, rolul gonozomilor în procesul de sexualizare pare limitat la formarea unei gonade unisexuate, normal structurată și înzestrată cu bateria enzimatică necesară funcției sale.

S-ar părea că odată cu formarea gonadei, rolul activ al gonozomilor în procesul de sexualizare este terminat. Dar, chiar dacă rolul lor

structuralizant este îndeplinit, totuşi ei vor influenţa în continuare procesul de sexualizare.

Menţinerea gonadei ca structură şi funcţie este legată, fără îndoială, de integritatea cromozomială a elementelor sale structurale. Conform capacităţii lor informaţionale, acestea vor face ca în procesul de continuă restructurare gonada să fie mereu alta şi permanent aceeaşi. Un singur element al gonadei rămîne însă nemodificat şi nemodificabil — gonocitele. Ele populează gonada încă din primele momente ale formării sale şi urmează un destin propriu : formarea gameţilor maturi.

De existenţa cromozomilor de sex în toate celulele organismului par să fie legate receptivitatea şi reactivitatea specifică la hormonii sexuali. Acest punct de vedere pare să fie demonstrat de acele boli la care alteraţia gonozomială determină nu numai disgenezia gonadală, ci face ca întreg organismul să fie areactiv la hormonii sexualizanţi.

În evoluţia ontogenetică a organismului, pubertatea apare ca o etapă de criză, care rupe echilibrul copilăriei şi, printr-o serie de remanieri morfofuncţionale, structuralizează pe elementele preexistente un organism cu caractere şi proprietăţi noi : nedefinirea sexuală a copilului (în afara organelor lui genitale) este apreciată, printr-o multitudine de elemente morfologice şi funcţionale, ca unisexuată. La pubertate, organismul intră în posesia caracterelor sexuale secundare, elemente noi de sexualizare, opera exclusivă a hormonilor gonadici. Parcurgerea acestei etape este în conformitate cu legile generale ale sexualizării : se porneşte de la structuri ambovalente din punct de vedere sexual, copilăria, şi se ajunge la structuri unisexuate. Dar, chiar în edificarea unisexuată, ambivalenţa hormonală (prin secreţia corticosuprarenală) se menţine, fiind însă dominată de hormonii gonadici.

Urmează perioada adultă care se caracterizează prin întreţinerea şi desăvîrşirea caracterelor dobîndite în etapa pubertăţii. Este o perioadă de echilibru, lipsită de remanieri structurale importante şi cu o stabilitate funcţională variind cu oscilaţii mici în jurul unui punct de echilibru stabil.

Următoarea etapă evolutivă în dezvoltarea ontogenetică a organismului este climacteriul. Ca şi pubertatea, dar în sens invers, climacteriul reprezintă o fază de criză, cu remanieri profunde, care rup echilibrul etapei anterioare, vîrsta adultă tinzînd spre restabilirea unui echilibru nou, senescenţa, în care funcţiile gonadice sînt treptat eliminate din economia organismului.

La bărbat, climacteriul viril sau andropauza se instalează în jurul vîrstei de 55 de ani, sub aspectul unor tulburări în echilibrul neuropsihic.

La femeie menopauza se instalează către vîrsta de 45 de ani. Fenomenele sexuale şi generale sînt mult mai bogate şi mai intense, iar durata acoperă în medie 4—5 ani.

Fenomenul de sexualizare se încadrează în procesul general de dezvoltare a organismului. El este parte integrantă, dar specializată, a procesului de creştere şi diferenţiere ontogenetică a organismului uman, a cărui diagramă evolutivă o urmăreşte îndeaproape. Factorii determinanţi ai creşterii şi diferenţierii organismului sînt codificaţi în infor-

mația metabolică primită prin cromozomi, în momentul amfimixiei. Datorită informației genetice, materialul mediului extern este prelucrat într-un sens determinat : pe baza lui se creează sisteme din ce în ce mai complexe, în interacțiune, capabile prin autoreglare să dirijeze procesul creșterii și diferențierii organismului pînă la nivelul unei anumite norme corespunzătoare potențialului de acțiune a sistemului. Totodată, prin gonozomi și poate prin autozomi, organismul primește codul creșterii și dezvoltării sexuale. Fenomenul de sexualizare inclus în procesul general al creșterii și dezvoltării contractează corelații strînse cu celelalte sisteme. În felul acesta, dezvoltarea sexuală, deși este indusă inițial printr-un proces factorial propriu (gonozomii), devine pe parcurs dependentă de factorii principali ai dezvoltării organismului, sistemul nervos și glandele endocrine.

Simplificat, fenomenul creșterii și diferențierii sexuale s-ar reduce în esență la existența unei informații genetice cromozomiale, care pe parcursul evoluției entogenetice induce apariția unor structuri și funcțiuni din ce în ce mai complexe, conexate cu restul structurilor și funcțiunilor organismului, al căror rezultat final este realizarea normei de dezvoltare sexuală caracteristică speciei.

În acest proces de sexualizare condiționat genetic se pot produce o serie de tulburări care se materializează în multiple forme de disgenezii gonadale printre care acad. Milcu și colab. citează : criptorhidrii, ginecomastia, sindromul Turner, disgenezia gonadală pură, superfemelele, sindromul Klinefelter, pseudohermafroditismele masculine ș.a., făcînd o amplă analiză a sindromului complex malformativ care apare în aceste endocrinopatii gonadale genetice.

Concluzia care se desprinde este în primul rînd legată de necesitatea investigației genetice în endocrinopatii, îndeosebi în cele în care se întîlnește o asociație netă cu diferite aspecte malformative mai mult sau mai puțin evidente. Tulburările metabolice apar astfel condiționate de un cadru mult mai complex de factori geno- și paratipici.

Malformațiile sistemului nervos central

Sistemul nervos apare la începutul celei de a treia săptămîni de dezvoltare. Se poate observa în regiunea medio-dorsală a embrionului înaintea nodulului Hensen, apariția unei îngroșări a ectoblastului, numită placă neurală, situată deasupra corzii dorsale (fig. 103 și 103 bis). Această placă se transformă în șanț neural iar apoi în tub neural. Sistemul nervos central ia astfel aspectul unui tub cu o parte caudală cilindrică, viitoarea măduvă spinală și o parte cranială mai dilatată, care va deveni encefal (fig. 104). Celulele plăcii ventrale, care au constituit inițial o zonă intermediară între șanțul neural și ectoblast vor da naștere mai tîrziu ganglionilor rahidieni și ganglionilor nervilor cranieni.

Extremitatea cranială a tubului neural va prezenta trei dilatații distincte, veziculele cerebrale primitive : prosencefalul, mezencefalul și rombencefalul (fig. 105, 106, 107). Ulterior, prosencefalul se divide în telencefal, care se va transforma în cele două emisfere cerebrale și diencefal, caracterizat prin evaginația veziculelor optice. Rombencefalul se va divide și el în metencefal care va forma puntea și cerebelul și mielencefal care va da bulbul rahidian (fig. 108, 109). Lumenul măduvei spinării sau canalul ependimar va permite circulația lichidului cefalo-rahidian din interiorul emisferelor cerebrale pînă la extremitatea terminală a măduvei.

Cavitatea rombencefalului va constitui ventriculul 4, cea a diencefalului ventriculul III și cele ale emisferelor cerebrale, ventriculii laterali I și II. Trecînd prin pereții mezencefalului acest canal devine extrem de strîmt, constituind acveductul Silvius. Referitor la histogeneza celulelor tubului neural remarcăm diferențierea multiplă a neuroblastelor.

Dintre malformațiile sistemului nervos remarcăm următoarele, a căror frecvență am întîlnit-o mai des, în cadrul cazuisticii pe care am cercetat-o :

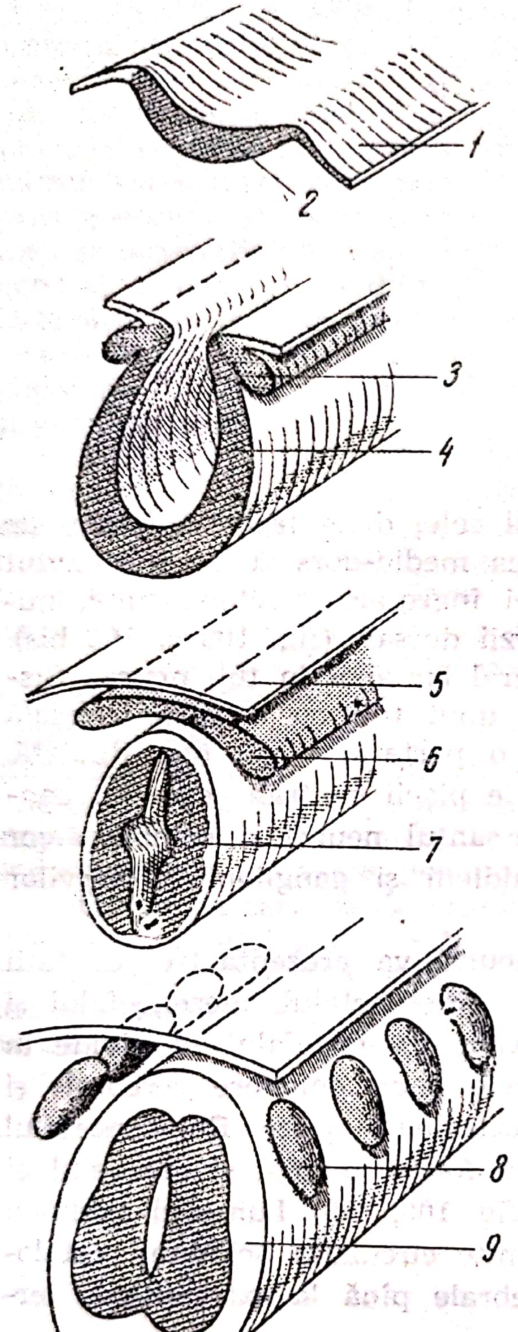


Fig. *103* — Evoluția ectoblastului ; formarea tubului neural.

1 — Ectoblastul. *2* — Placa neurală. *3* — Creasta neurală. *4* — Șanțul neural. *5* — Epiblastul. *6* — Creasta neurală. *7* — Tubul neural. *8* — Ganglion nervos. *9* — Măduva spinală.

1. Anencefalia
2. Hidrocefalia
3. Microcefalia
4. Porencefalia
5. Meningocelul și encefalocelul.

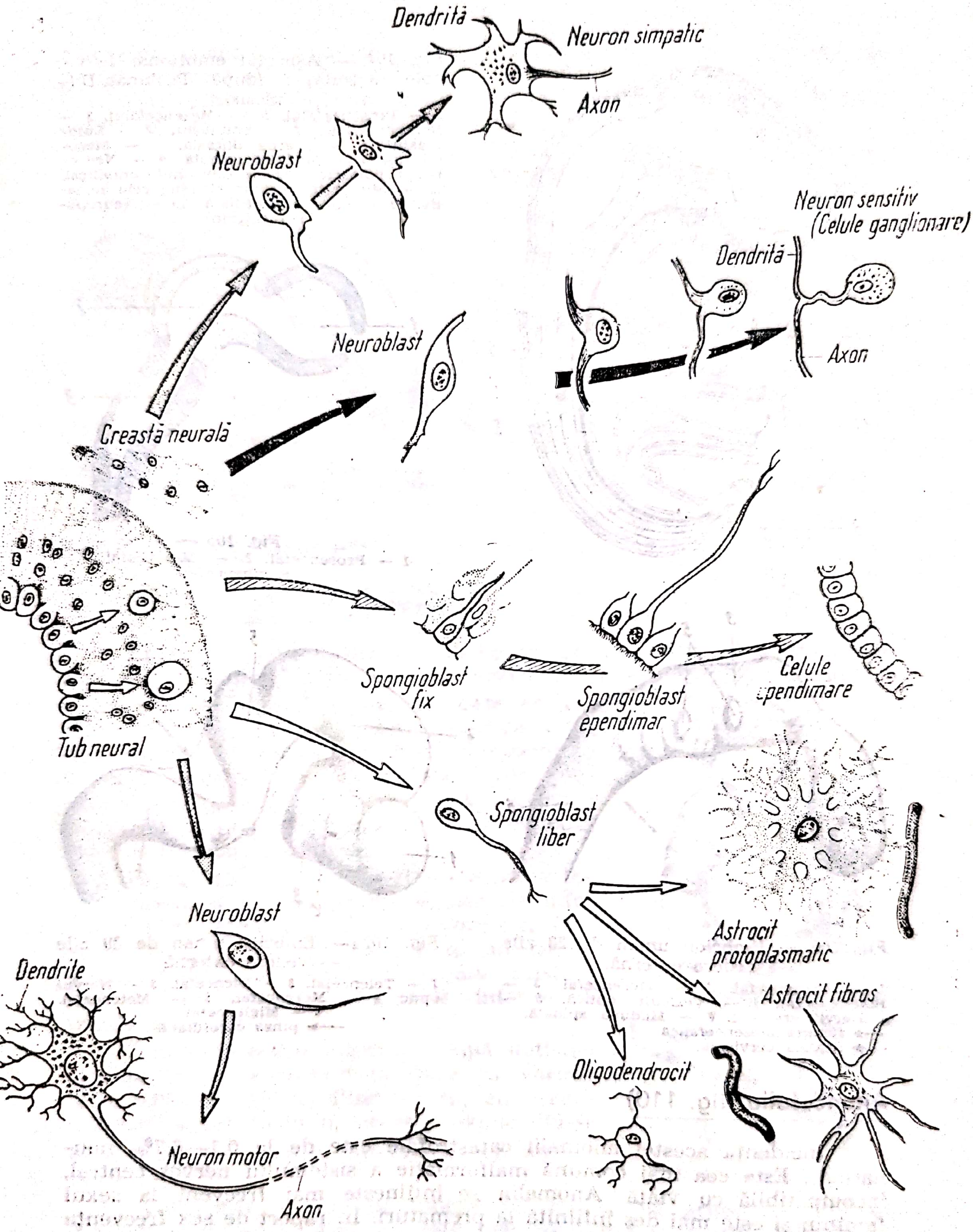


Fig. 103 bis — Histogeneza țesutului nervos (după Tuchman-Duplesis).

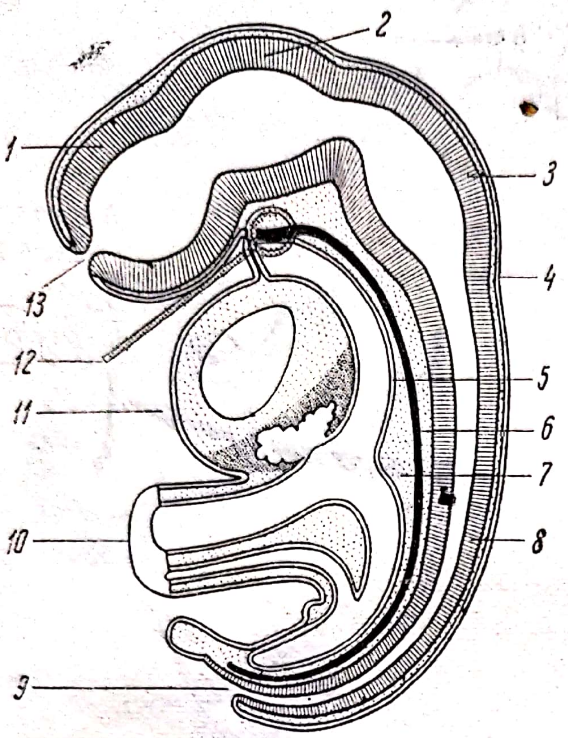


Fig. 104 — Aspectul embrionar la finele neurulației (după Tuchman-Duplesis).

1 — Prosencefalul. 2 — Mezencefalul. 3 — Rombencefalul. 4 — Epiblastul. 5 — Eutoblastul. 6 — Coarda dorsală. 7 — Mezoblastul. 8 — Măduva spinală. 9 — Neuroporul posterior. 10 — Cordonul ombilical. 11 — Mugurele cardiac și mugurele hepatic. 12 — Placa precordială. 13 — Neuroporul anterior.

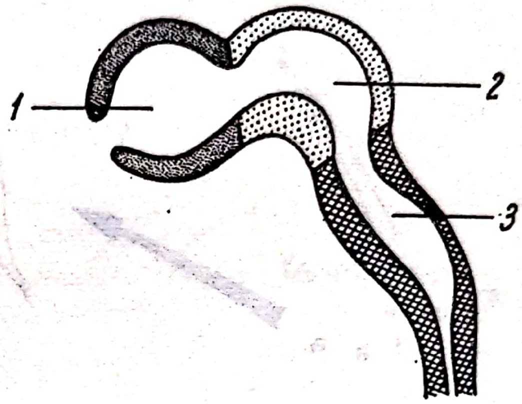


Fig. 105 —
1 — Prosencefal. 2 — Mezencefal. 3 — Rombencefal.

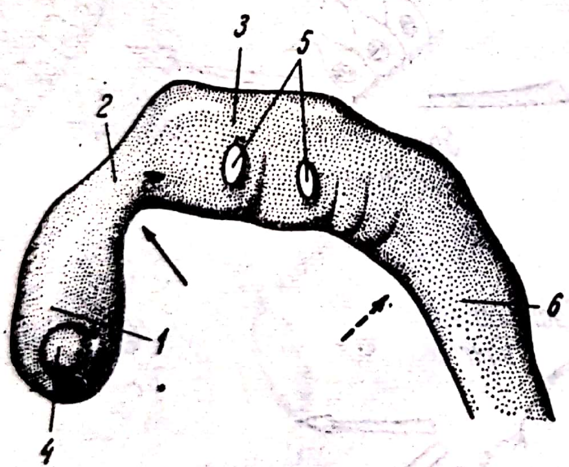


Fig. 106 — Embrion uman de 28 zile — vedere externă.

1 — Prosencefal. 2 — Mezencefal. 3 — Rombencefal. 4 — Vezicula optică. 5 — Nervii cranieni. 6 — Măduva spinală.
⟶ flexura mezencefalică
--→ flexura cervicală.

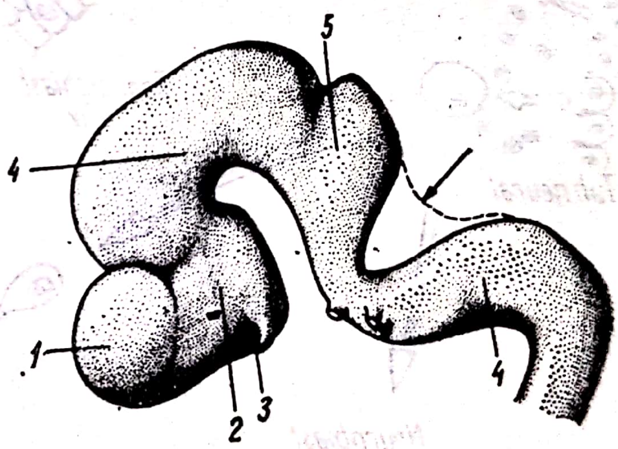


Fig. 107 — Embrion uman de 39 zile — vedere externă.

1 — Telencefal. 2 — Diencefal. 3 — Nervul optic. 4 — Mezencefal. 5 — Metencefal. 6 — Mielencefal.
⟶ pînza coroidiană

Anencefalia (fig. 110)

Incidența acestei anomalii catastrofale este de la 0,1—6,7‰ nou-născuți. Este cea mai comună malformație a sistemului nervos central, incompatibilă cu viața. Anomalia se întîlnește mai frecvent la sexul feminin și este mai des întîlnită la prematuri. În raport de sex frecvența variază între 3/1 — 7/1 în favoarea sexului feminin. Există o asociere

frecventă a acestei anomalii cu hidramniosul. În lichidul amniotic se găseşte crescută alfa-1-fetoproteina.

Feţii sînt născuţi morţi sau mor după cîteva minute, în rare cazuri ei trăiesc cîteva zile.

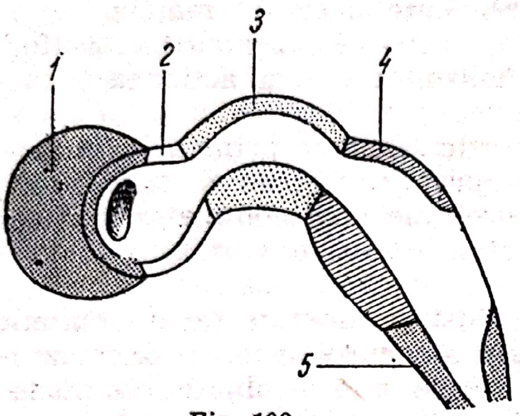


Fig. 108 —

1 — Telencefal. 2 — Diencefal. 3 — Mezencefal. 4 — Metencefal. 5 — Mielencefal.

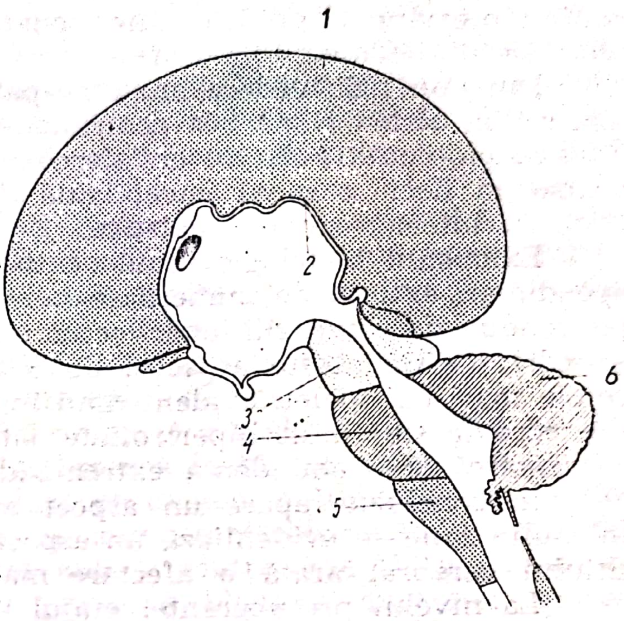


Fig. 109 — Evoluţia veziculelor cerebrale.

1 — Telencefal. 2 — Diencefal. 3 — Mezencefal. 4 — Metencefal. 5 — Mielencefal. 6 — Cerebelul.

Anencefalia constituie o maladie congenitală care afectează sistemul nervos central prin lipsa de dezvoltare a encefalului. Examenele micro-macroscopice dovedesc că poate porţiunile nevraxului situate deasupra protuberanţei sînt complet dezorganizate, fiind reprezentate de mase nevroglice neregulat distribuite, plexuri coroide hipertrofiate, cavităţi chistice mărginite de epiteliu ependimar, abundenţă marcată de ţesut colagen.

Faptul că de obicei leziunea este cantonată deasupra protuberanţei, segmentele inferioare fiind aproape normal conformate, face ca aceşti anencefali să fie numiţi anencefali protuberanţiali, în marea majoritate existînd însă şi cazuri în care leziunile interesează trunchiul cerebral.

Frecvenţa acestei afecţiuni după statistici recente (Smilkenstein) pare să varieze între 0,012 — 0,67‰, fiind afectat cu predominanţă sexul feminin, aceasta explicîndu-se după unii autori, prin intervenţia cromatinei nucleare sexuale.

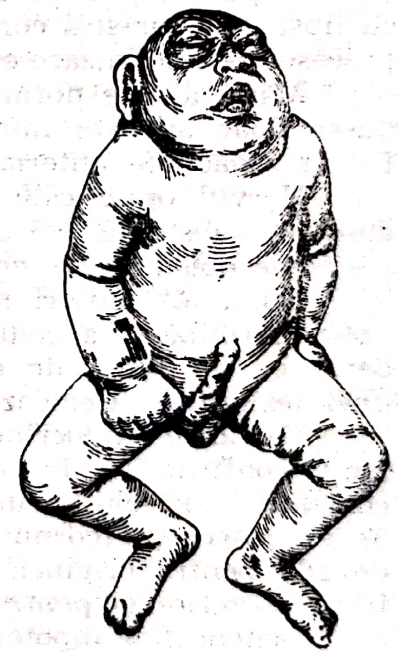


Fig. 110 — Anencefal.

Afecţiunea variază în funcţie de localizarea geografică. Astfel, Lamy şi Frezal arată că este mai frecventă în nordul Irlandei şi

Scoției decît în restul Angliei. W a l k e r și P o t t e r arată frecvența crescută la Chicago comparativ cu Scoția.

Frecvența ei variază și în funcție de sezon. Astfel M c K e o w n arată pe o statistică făcută la Birmingham că în luna octombrie cazurile de anencefalie sînt cu 50% mai frecvente decît în martie.

Interpretînd aceste fapte, F r a s e r arată că în apariția malformației intervine o predispoziție genetică asupra căreia acționează factori diferiți de mediu extern.

Din punct de vedere anatomo-patologic leziunea principală se cantonează în sistemul nervos central, deasupra protuberanței.

Macroscopic aspectul emisferelor cerebrale este complet modificat, neapărînd decît o masă encefaloidă de forme foarte variabile ce prezintă în interior cavități chistice.

Examenul histologic arată cavități chistice tapetate de un epiteliu ependimar, extrem de numeroase nevroglii și neuroblaste, în unele zone pe fondul de nevroglii apar celule nervoase mai evoluate cu nucleu poliedric ce amintește aspectul de celule piramidale, în alte zone apar celule mari cu nucleu evident dînd impresia de ganglion central, plexurile coroide sînt mult hipertrofiate, situate în cavități chistice ; totodată se remarcă și o abundență extremă de țesut colagen.

În concluzie, apare un aspect total dezorganizat. În același timp în multe zone se evidențiază un aspect de angiomatoză. Examenul trunchiului cerebral arată o afectare mai puțin intensă.

La nivelul protuberanței etajul anterior apare ca o bandă nevroglică, cu fibre nervoase, iar la nivelul etajului posterior se remarcă diferite elemente ca : ramura descendentă a trigemenului, nucleul facial, corpul trapezoid. Bulbul de obicei apare normal conformat, însă cu lipsa olivelor și a corpilor restiformi. Canalul ependimar este dilatat ; procesul de mielinizare este avansat.

Măduva este normal conformată macro- și microscopic, remarcîndu-se doar absența fasciculului piramidal. Ganglionii rahidieni simpatici și rădăcinile anterioare și posterioare sînt normal conformate.

Nervul optic este voluminos, în jurul lui remarcîndu-se un inel gros de substanță colagenă, fibrele sale neputînd fi evidențiate prin metodele obișnuite de colorație; retina este prezentă (A n d r é-T h o m a s).

După alți autori se constată absența fibrelor nervoase în nervul optic și retină și a celulelor ganglionare ale retinei, fapt ce este considerat ca un semn de degenerare secundară a nervului optic datorită unei leziuni ce afectează creierul.

Glandele endocrine sînt frecvent interesate în procesul morbid, lucru confirmat și în cercetările efectuate de noi. La anencefali nu se constată la nivelul neurohipofizei bine diferențiate prezența produșilor de neurosecreție (corpii lui Hering). Această observație a fost citată ca dovadă pentru originea hipotalamică a produșilor de neurosecreție din lobul posterior și pentru existența tractului hipotalamo-hipofizar, întrucît la anencefali hipotalamusul este absent, iar neurohipofiza este prezentă, confirmînd astfel cercetările experimentale ale lui B e r g m a n și S c h a r r e r o H i l d și Z e l t e r care au atestat aceste fapte.

În ce privește viscerele se semnalează în literatură numeroase asocieri la anencefali de malformații viscerale. Este important de re-

ținut că examenele histologice remarcă o abundență marcată de țesut colagen în toate viscerele ca spre exemplu în cord în jurul vaselor coronare, în spațiile Kirman. Aceasta sugerează existența unui proces dismetabolic general. De asemenea, remarcăm cercetările lui P a r h o n care atestă existența unei leziuni degenerative la nivelul suprarenalelor în aceste malformații.

Anencefalia este frecvent asociată cu alte malformații cum ar fi : cranioschizis, rahischizis, palatoschizis, malformații ale aparatului auditiv.

În etiologia anomaliei intervin o serie de factori printre care amintim : vîrsta înaintată a părinților, munca în mediul toxic în timpul sarcinii, disgravidiile precoce, carențele alimentare și vitaminice, iradierile și fondul genetic al fiecărui individ.

În literatură sînt citați și alți factori printre care amintim relații sexuale hetero-specifice. Este citat cazul unei asemenea relații între o femeie și un macacus ce s-a soldat cu nașterea unui anencefal, dovedind posibilitatea pseudomagiei umane (B o u n o u r e).

Mai amintim influența thalidomidei care a dat naștere la anencefalie asociată cu rahischizis și cranioschizis (G i r o u d).

În ultimele două decenii (B ü c h n e r) a realizat cercetări pe baza lipsei de oxigen la oul de triton și broască în hipopresiune sau amestec de azot și oxigen cu cantitate redusă de oxigen, obținînd grave malformații de tip anencefalic, asociate cu cranio-rahischizis. Aceste rezultate sînt confirmate de cercetările altor autori printre care D e g e n h a r d t, ce socotește că lipsa de oxigen provoacă blocarea anumitor procese metabolice, fapt ce poate fi prevenit prin administrarea de vitamină E, a cărei acțiune de înmagazinare a oxigenului este binecunoscută.

Din punct de vedere patogenic unii autori (F o r d) consideră că anencefalia este produsă prin lipsa de închidere inițială a tubului neural și nedezvoltarea primară a elementelor sistemului nervos central în regiunea respectivă, aceasta fiind subsecventă ruperii arterei carotide, ce are loc după stadiul de embrion de 18 mm. Modificările complexe neavînd loc la nivelul tubului neural cefalic, aici peretele rămîne subțire, cu un strat ependimar pe care se așează vasele și rețeaua coroidiană. Nu se mai realizează nimic din ceea ce se realizează din lamele alare. Nu se dezvoltă nici învelișul tegumentar, care nefiind solicitat și modelat de dezvoltarea normală a encefalului, se întrerupe, își pierde morfologia normală, subțiindu-se și adăugîndu-se peste stratul vascular periependimar. Nu apare calota.

Alți autori (A n d r é-T h o m a s) consideră că este inexact a afirma fără rezerve că ne aflăm în prezența unei anomalii primitive a nevraxului. Aspectele anatomo-patologice care atestă existența cavității ependimare, plexurilor coroide, unor resturi de celule nervoase, elemente fundamentale ale encefalului ce a atins un grad de dezvoltare mai mare decît cel de prim stadiu. Prezența nervului optic și a retinei dependente de vezicula cerebrală anterioară (săptămîna a 5-a — a 6-a a vieții intrauterine) fac să pară plauzibil că encefalul se dezvoltă la început mai mult sau mai puțin conform cu planul normal, dar într-un anumit moment se produce un „cataclism“ care perturbează dezvoltarea normală și duce la distrugerea elementelor normale deja formate, singure nevroglia și ependimul fiind mai rezistente la acest proces.

Este important că acest cataclism lasă o cantitate masivă de colagen şi o vastă reţea vasculară dezorganizată. Studiile experimentale atestă aceasta. Bogăţia de vase şi colagen pune diferite probleme. Bogăţia de colagen atît în creier cît şi în parenchimul diferitelor organe şi în jurul vaselor ar putea fi interpretată ca o stare metabolică de ordin general ce duce la dezvoltarea anormală a creierului. După unii autori colagenul ar rezulta tocmai din distrucţia encefalului şi secundar s-ar depozita în organe în jurul vaselor.

Trebuie să menţionăm că şi conformaţia trunchiurilor vasculare aferente capului, respectiv anomaliile arterelor craniene par a avea un rol important în geneza malformaţiilor. Astfel, arteriografii făcute la anencefali (Fumagalii, Abd-El-Malek) arată existenţa unei artere carotide interne hipoplastice, poligonul Wilis conformat anormal, arterele meningeale şi vertebrale normal conformate. Autorii conclud că anencefalia este rezultatul unei leziuni a arterei carotide interne.

Studiile experimentale (Brent şi Franklin) arată că prin ligaturarea arterei uterine la şobolani începînd din a 9-a zi a gestaţiei, pentru intervale de timp variind progresiv de la $1/2$ la 3 ore se obţin monştri anencefalici.

Trebuie să mai menţionăm că în cazurile de anencefalie asociată cu mieloschizis, majoritatea autorilor (Ancel, Menkes), au găsit existenţa unei benzi mezenchimatoase între placa neurală şi coarda dorsală, respectiv corpul vertebral. Ei ajung la concluzia că banda mezenchimatoasă este unul din fenomenele primare în lanţul cauzal ce duce la apariţia malformaţiei.

Acest punct de vedere se leagă de cercetările lui H. Spamann care a stabilit rolul inductor al cordo-mezoblastului, după care organizarea construcţiei embrionare se traduce prin gradiente şi cîmpuri ca de pildă gradientul axial. Absenţa sau alterarea unui asemenea organizator ar contribui la geneza malformaţiei. Elementele menţionate privind bogăţia de colagen şi rolul bandei mezenchimatoase cu rol inductor pledează pentru a privi malformaţia ca o consecinţă a unui proces dismetabolic general, respectiv ca o desmoză embrionară, o mezenchinoză.

Cercetări de dată foarte recentă caută să elucideze mecanismul biochimic al procesului. S-a constatat astfel la mezencefali o marcată scădere cantitativă a succindehidrogenazei, ce s-a dovedit a avea un rol foarte important în lanţul biochimic al reacţiei morfogenetice.

Analizînd din *cazuistica noastră* 11 anencefali şi 7 hidrocefali, se pot face următoarele constatări : dezvoltarea somatică generală este dizarmonică ; se constată absenţa regiunii cervicale, disproporţia marcată între regiunea abdominală şi cea toracică, aceasta din urmă fiind mult redusă precum şi creşterea excesivă în lungime a membrelor (fig. 111).

Tegumentul este de aspect normal în cea mai mare parte iar glandele mamare sînt absente la examenul macroscopic ; examenul microscopic evidenţiază numai nişte insule de ţesut grăsos. Faţa prezintă un aspect tipic de anencefal, caracterizat prin predominanţa etajului inferior şi mijlociu, pleoapele superioare alungindu-se dorsal în plan orizontal, coama nasului apare teşită şi în linie dreaptă, fără

incizura nazală, dispărînd la marginea superioară a pleoapelor superioare. Gura este întredeschisă, cu limba vizibilă şi buzele de aspect fetal.

La nivelul extremităţii cefalice se observă o lipsă de substanţă osoasă, care decalotează craniul. Această decalotare apare începînd de



Fig. 111 — Anencefal cu rahischizis cervical.

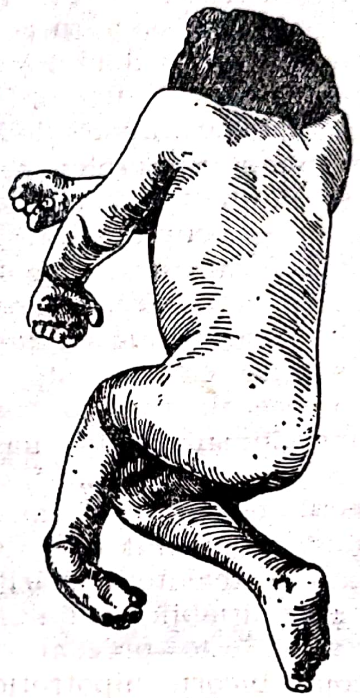


Fig. 112 — Anencefal cu absenţa regiunii cervicale şi alte anomalii asociate.

pe o linie ce trece la un centimetru deasupra orbitelor, întinzîndu-se pînă la regiunea mastoidiană. Tegumentul normal se întrerupe la acest nivel, după ce formează o coroană de păr şi se continuă cu un înveliş subţire conjunctivo-vascular, sub care imediat se găseşte baza craniului de aspect eversat. Ridicînd planul vascular şi planul tegumentar regional se ajunge la baza craniului, la nivelul căreia se remarcă un deficit ovalar în domeniul solzului frontal, al oaselor parietale şi al osului occipital.

Posterior, în regiunea vertebro-medulară, se observă un deficit de substanţă osoasă la nivelul arcurilor vertebrale, canalul medular apărînd deschis, iar măduva spinării şi emergenţa rădăcinilor vizibilă realizînd în regiunea dorsală şi sacrată un rahischizis total, pe cînd în regiunea lombară canalul medular este închis posterior. Acestea au fost evidenţiate la 5 din cazurile noastre (fig. 112).

Sub linia ce uneşte cele două mastoide şi care pare să corespundă vîrfului stîncilor temporale, baza craniului coboară brusc, într-o depresiune abruptă. În depresiune nu se vede decît măduva neacoperită de altceva, ci numai de aceeaşi pînză fină, conjunctivă, indicînd începutul zonei de rahischizis.

Ridicînd planul tegumentar și vascular regional se ajunge la baza craniului, la schelet, în care se remarcă un deficit ovalar în domeniul oaselor boltei, în timp ce baza prezintă un etaj anterior reprezentat de partea bazală a frontalului cu direcție cvasi-orizontală, arcuit, cu convexitatea în sus și o zonă posterioară scobită, vertical înfundată spre măduva spinării. Între cele două porțiuni apare un relief modificat pe care îl identificăm lateral cu marginea superioară a stîncilor iar în zona mediană cu șaua turcească, foarte puțin excavată, lipsind uneori apofizele clinoide și dorsul șeii. Clivusul este vertical și mărginește anterior tunelul în care urcă măduva. În concluzie aspectul bazei craniului apare arcuit în sus, invers deci decît la feții normali.

Examenul viscerelor relevă următoarele: cavitatea abdomino-pelviană este mult mai mare decît cavitatea toracică. Ficatul este deosebit de voluminos ocupînd întreg etajul superior al acestei cavități, ligamentul falciform este foarte slab dezvoltat. Splina este atrofică. Duodenul se prezintă ca o simplă ansă ce nu se întoarce spre stînga planului median ci se continuă cu jejunul în fața planului median. Masa intestinului subțire este situată mai mult înspre dreapta planului median, valvula ileocecală fiind paramediană. Colonul este puțin diferențiat, neprezentînd în suficientă măsură haustrațiile tipice, iar cel ascendent neavînd pe deplin formată fascia de coalescență.

Rectul este imperforat, la trei din cazuri, terminîndu-se în deget de mănușă la nivelul fesei ischio-rectale. Rinichii se prezintă de formă neregulată, patrulateră, măriți de volum, cu glandele suprarenale hipotrofice, evidențiabile ochiului doar cu lupa. Lanțul ganglionar simpatic paravertebral este prezent. Uterul la cazurile de sex feminin apare macroscopic bicorn, hipotrofic iar ovarele de asemenea hipotrofice.

Examenul cavității toracice relevă un cord globulos orizontal. Plămînii nu prezintă elemente deosebite. Timusul nu este decelabil microscopic, doar la nivelul zonei superioare a pericardului fibros, se constată prezența unei infiltrații grăsoase.

La trei din observațiile noastre constatăm și unele particularități, deși în majoritate există cam aceleași modificări. La cele trei cazuri regiunea cervicală este prezentă însă redusă ca dimensiuni, putîndu-se decela în mare musculatura gîtului și formațiunile vasculo-nervoase ale acestei regiuni.

Se remarcă și în aceste cazuri, același aspect eversat al bazei craniului, cu unele particularități privind întinderea deficitului osos (fig. 113). Examenul visceral remarcă în special lipsa de delimitare a unei cavități pericardice, constatîndu-se numai prezența plicii pleuropericardice de partea dreaptă, plămînul stîng luînd contact direct cu fața pulmonară a cordului.

La examenul cordului se constată atriul stîng prelungit în forma unui cord de vită. Există o comunicare largă interarterială. Artera pulmonară prezintă numai două valvule dintre care una prezintă un nodul pe suprafața sa.

La nivelul cavității abdominale nu se constată alte malformații, ca în cazurile precedente.

Aspectul radiologic al cutiei craniene relevă lipsa parțială a oaselor ce intră în constituția cutiei craniene, convexitatea rostrală a bazei craniului și dimensiunile reduse ale șeii turcești (fig. 114).



Fig. 113 — Aspectul bazei craniului evidențiat la examenul radiologic.

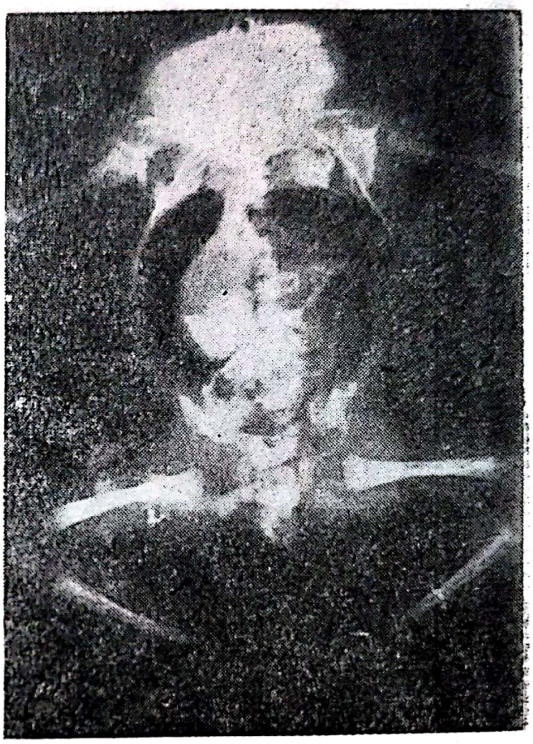


Fig. 114 — Anencefal (explicația în text).

La nivelul coloanei vertebrale se constată modificări diferite, în funcție de localizarea și întinderea rahischizisului (fig. 115). La două din cazuri se observă un rahischizis aproape total, cu neînchiderea arcurilor vertebrale pînă la nivelul regiunii sacrale.

Restul scheletului apare normal, cu excepția a două cazuri care prezintă malformații ale extremităților (picior varus ecvin bilateral).

Mai semnalăm un caz din cele studiate la care radiografia efectuată arată absența coloanei cervicale (fig. 116).

Studiul microscopic : au fost cercetate microscopic, făcîndu-se după caz colorațiile : hematoxilină eozină, Van-Gieson, Gömöri, impregnație argentică, următoarele piese : masă encefaloidă, măduvă, nervi periferici, ochi, rinichi, ficat, plămîn, splină, aortă, țesut muscular, pentru evidențierea terminațiilor nervoase și toate glandele endocrine.

La nivelul masei encefaloide se observă aspecte foarte variate, în funcție de nivelul de unde se prelevează fragmentul.

Astfel apar : plexuri coroide hipertrofiate, insule întregi de vase, țesut conjunctiv și țesut adipos, avînd pe alocuri și infiltrații de calciu, iar ca element dominant apar aspectele de angiomatoză și infiltrație colagenică (fig. 117).

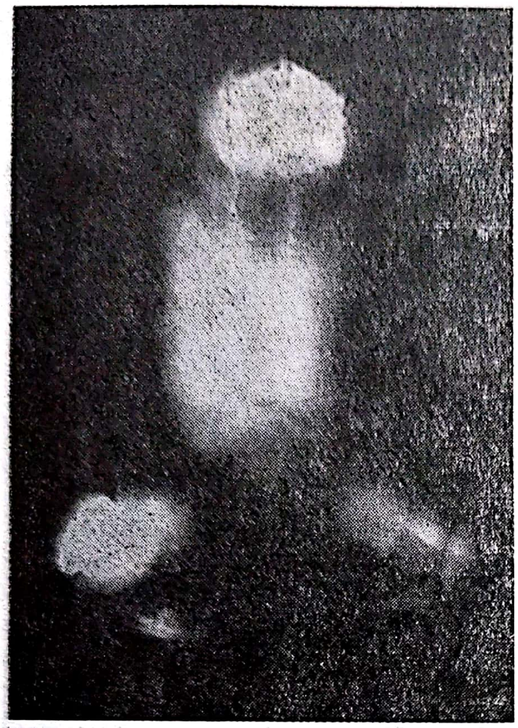


Fig. 115 — Anencefal (explicaţia în text).

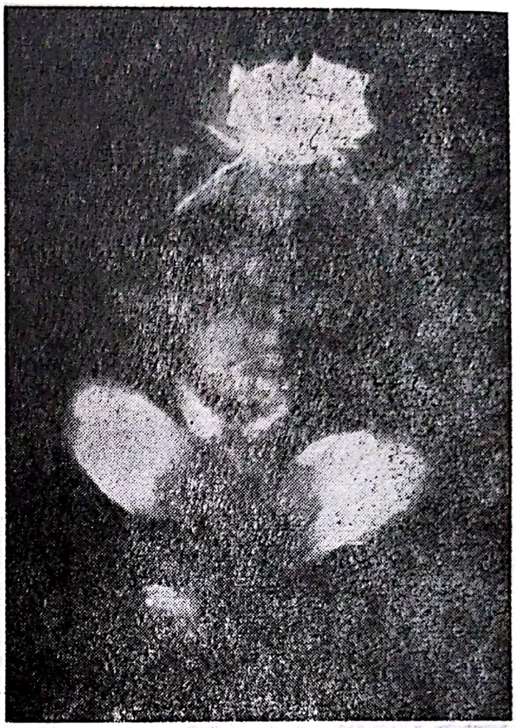


Fig. 116 — Anencefal (explicaţia în text).

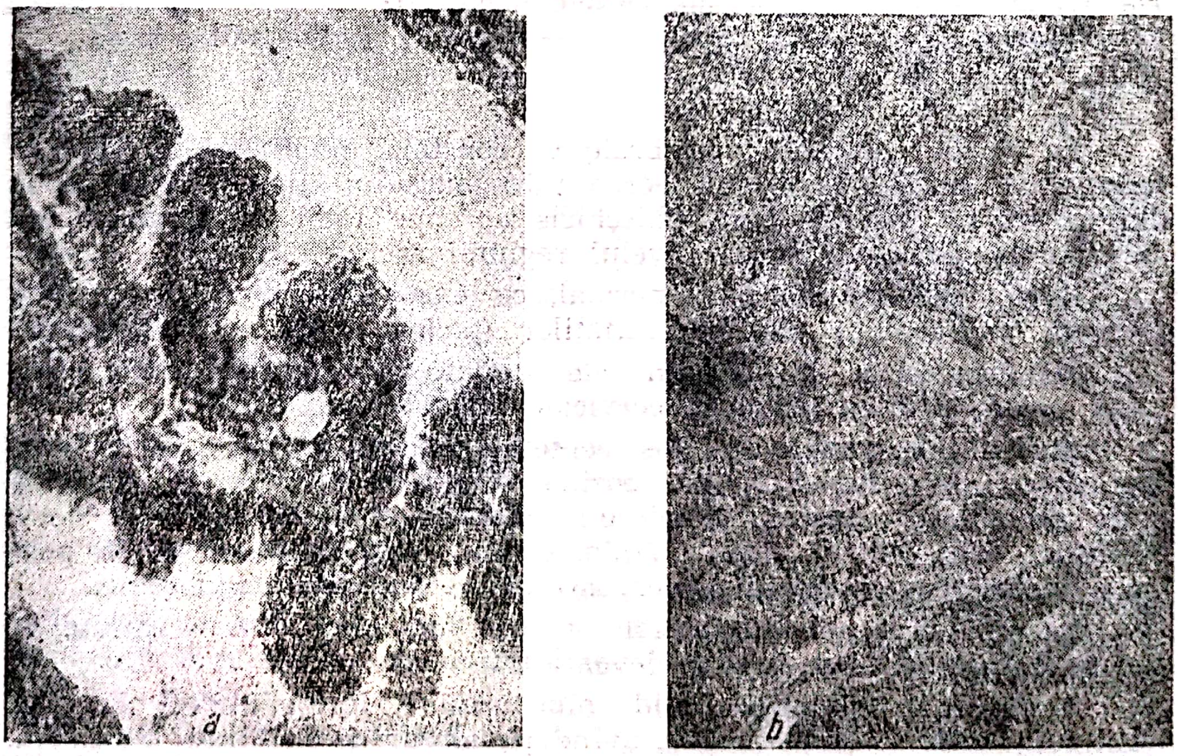


Fig. 117 — **Encefalul : secţiune microscopică.**
a) Hipertrofia plexurilor coroide. *b)* Angiomatoză şi infiltraţie colagenică.

La nivelul masei encefaloide prelevate din zona șeii turcești se schițează un aspect de neurohipofiză cu insule de celule vacuolare (fig. 118).

În zona posterioară a masei encefaloide apar de asemenea celule nervoase, schițate după arhitectura arborelui vieții din cerebel (fig. 119).

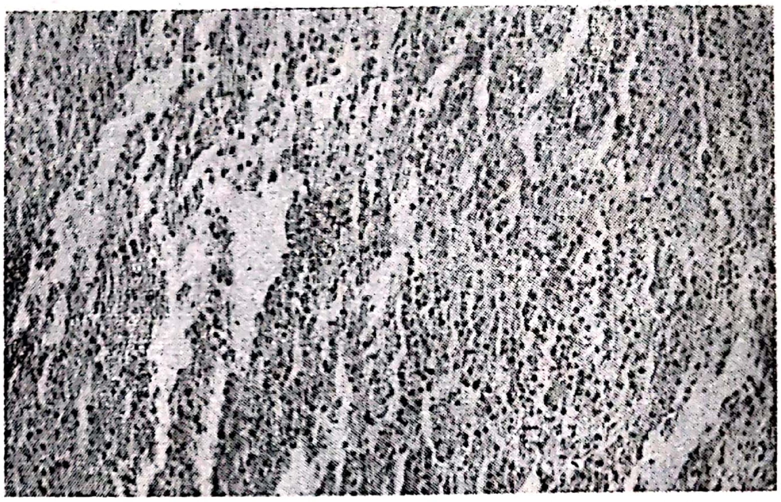


Fig. 118 — Hipofiza — insule de celule vacuolare (secțiune microscopică).



Fig. 119 — Aspect de celule nervoase care schițează arhitectura arborelui vieții din cerebel (secțiune microscopică).

La nivelul măduvei, la cazurile ce prezintă rahischizis, apare dezorganizare completă a țesutului nervos medular, cu infiltrație angiomatoasă intensă, apărînd însă și zone de aspect normal, mai ales la nivelul sectorului lipsit de distrofie (fig. 120).

Ganglionii simpatici paravertebrali apar normal conformați cu aspectul caracteristic de celule simpatice mari (fig. 121).

Din cupele prelevate de la nivelul globului ocular punem în evidență zone de retină normal conformate (fig. 122), alături de sectoare complet dezorganizate. Colorația Van-Gieson indică o masivă infiltrație colagenică.

Rinichiul își păstrează în mare arhitectura normală, avînd mai ales în zona corticală o bogăție de colagen, iar pe alocuri prezentînd procese de necroză tubulară (fig. 123).

Examenul microscopic al fragmentelor din ficat prezintă aspecte de dezorganizare a structurii sale valoculare, multe zone de necroză și infiltrații de colagen difuze (fig. 124).

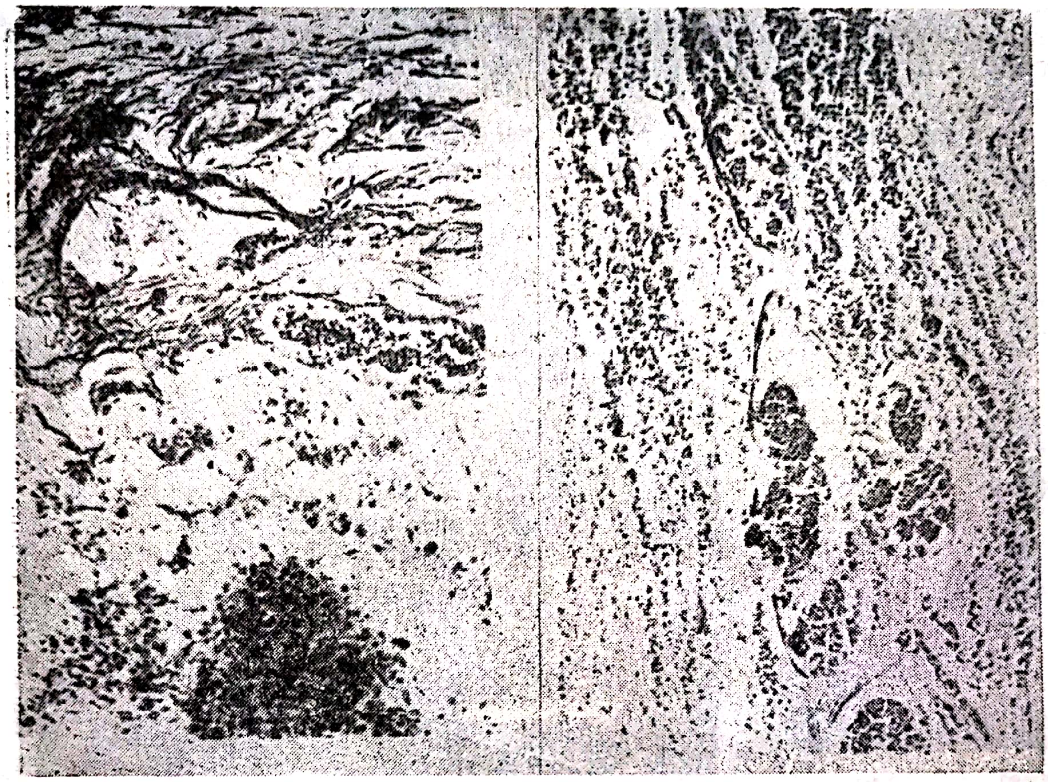


Fig. 120 — Dezorganizarea arhitecturii țesutului nervos medular cu infiltrații angiomatoase (secțiune microscopică).

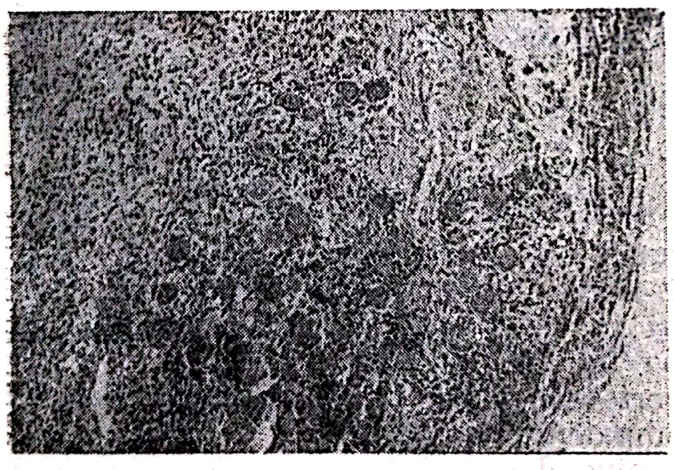


Fig. 121 — Ganglioni simpatici paravertebrali de aspect normal (secțiune microscopică).

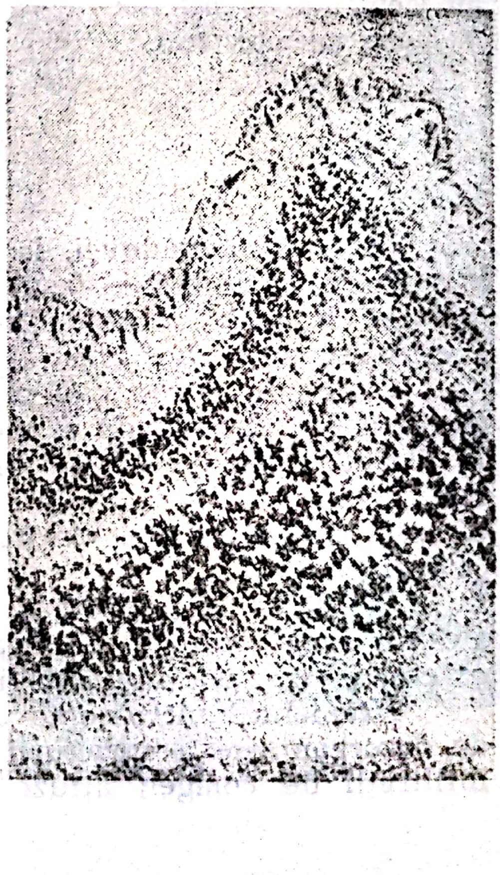


Fig. 122 — Retina de aspect normal (secțiune microscopică).

Analizînd secţiunile obţinute din splină constatăm aspecte similare de dezorganizare a cordoanelor celulare (fig. 125).

Secţiunile prin aortă indică o tulburare structurală în sensul distrugerii arhitectonicii regulate a tunicilor ce intră în constituţia sa cu

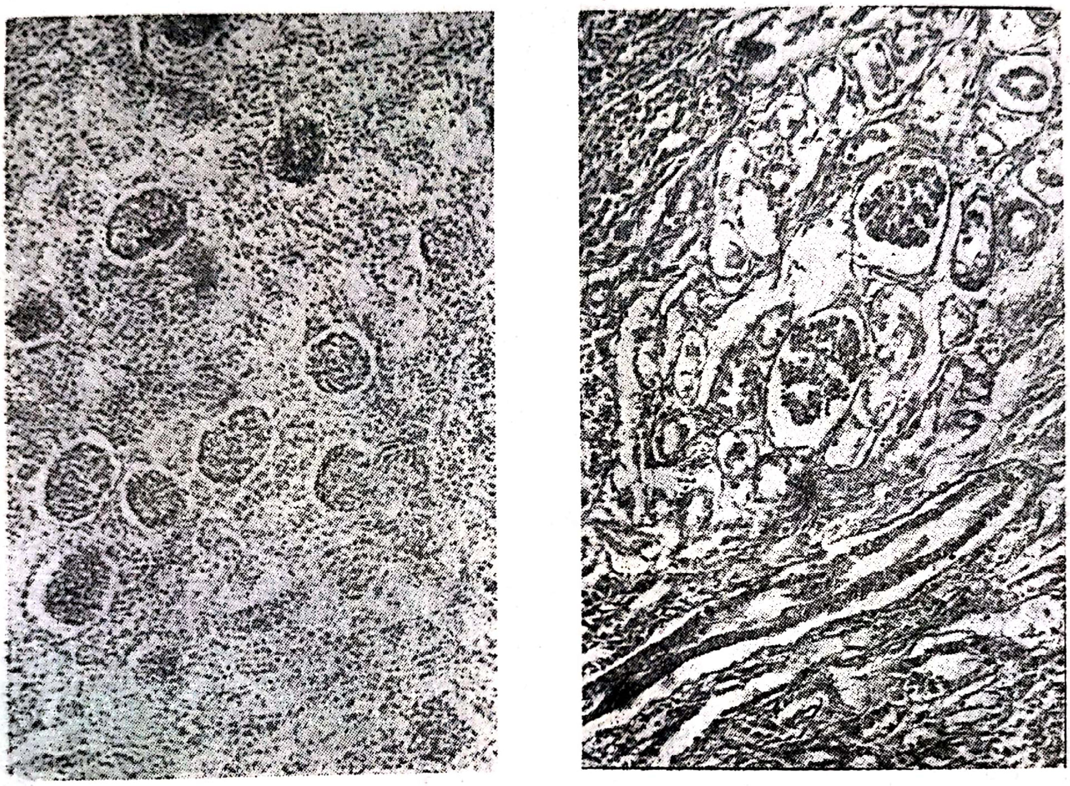


Fig. 123 — Modificări la nivelul rinichilor (secţiune microscopică).

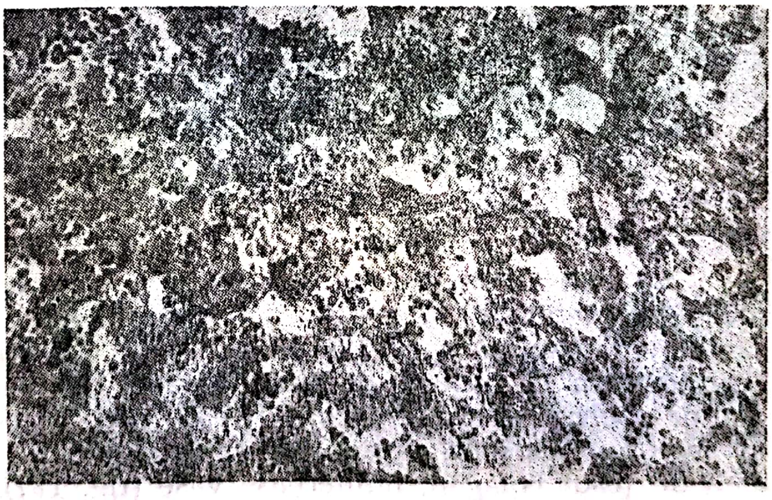


Fig. 124 — Ficatul (secţiune microscopică) — explicaţia în text.

imposibilitatea delimitării acestora. Aceste modificări se pun în evidenţă şi în celelalte vase mari ale organismului fetal.

Modificări importante au fost puse în evidenţă şi în sistemul muscular.

Impregnaţia argentică a unor fragmente musculare indică prezenţa terminaţiilor nervoase la nivelul fibrelor musculare (fig. 126).

Secţiuni la nivelul nervilor periferici indică un aspect aproape normal. Aceste ultime două elemente ne arată că sistemul nervos periferic se dezvoltă aproape normal.

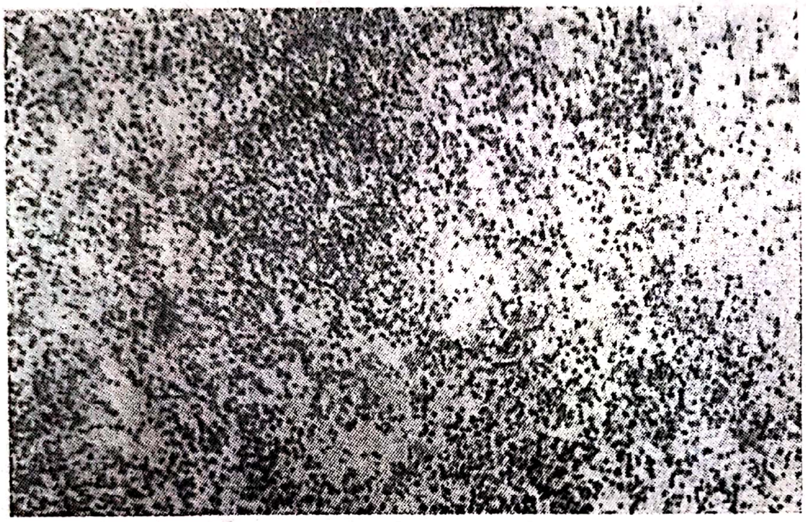


Fig. 125 — Splina (explicaţia in text).

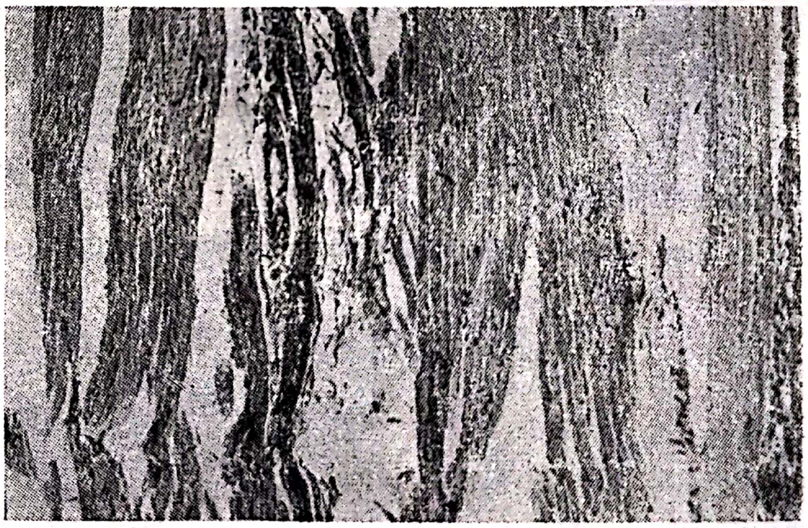


Fig. 126 — Modificări histopatologice la nivelul ţesutului muscular (secţiune microscopică).

Au fost cercetate microscopic zona de trecere a tegumentului normal spre meninge, la nivelul defectului encefalic, masa encefaloidă, resturile de substanţă nervoasă de la nivelul rahischizisului. Zona de trecere tegumentară ne relevă deoparte înspre tegumente o zonă normală, cu glande sebacee şi sudoripare şi fire de păr, iar pe măsură ce ne apropiem de meninge aspectul normal se dezorganizează, apare o abundenţă marcată de ţesut colagen, numeroase vase (fig. 127).

Secţiunile la nivelul măduvei dovedesc afectarea substanţei nervoase cenuşii, care în multe locuri apare complet dispărută, aspect mai pregnant în fragmentele din zona rahischizisului. Această constatare este contradictorie cu majoritatea datelor din literatură, foarte puţini autori atestînd acest aspect.

Din aceste date anatomice, radiologice şi microscopice rezultă cîteva idei esenţiale. Coexistenţa anencefaliei cu craniorahischizis denotă că dezvoltarea osului este tulburată din cauza faptului că mezenchimul nu reuşeşte să se dezvolte într-o poziţie normală, înconjurînd aria cefalo-genetică. Ar fi vorba după unii (E r s k e i n e) de o modificare



Fig. 127 — Modificări la nivelul zonei de trecere dintre tegumente şi meninge (secţiune microscopică).

primară în relaţiile de organizare între mezoblastul capului şi placa neurală.

Malformaţia cranio-encefalică, deşi localizată, nu elimină posibilitatea unui proces mai general, care afectează selectiv acele regiuni sau organe, unde rezistenţa este mai mică şi susceptibilitatea mai mare în perioada embrionară, ţinînd seama de faptul că derivatele mezoblastice, în speţă craniul şi arcurile posterioare vertebrale sînt alterate în porţiunile corespunzătoare lipsei de dezvoltare a encefalului şi măduvei.

Baza craniului se dezvoltă în aceste condiţii şi aparţine funcţional craniului visceral, fiind modificată în consecinţă, în sensul că apare fără fose cerebrale şi cerebeloase, arcuită invers, cu concavitatea în jos, ca şi cum s-ar dezvolta numai sub influenţa organelor adăpostite în craniul facial. Astfel, în acest caz s-a distrus unitatea arhitectonică între substanţa osoasă şi nervoasă de la acest nivel, a dispărut encefalul şi calota iar baza s-a integrat în morfogeneza craniului visceral.

Etajul anterior aproape dispare, sub baza frontalului, cvasi-orizontală, unghiul şeii se micşorează prin abruptizarea clivusului, care este aproape vertical.

Aici apare evidentă acţiunea forţelor mecanice, care orientează arhitectura craniului. Din cele expuse mai sus, apare că peste factorii biochimici şi dismetabolici ce determină iniţial anencefalia, se adaugă factorii mecanogenetici ce condiţionează aspectul morfologic realizat. În ce priveşte multiplele variante şi anomalii viscerale pe care noi le-am evidenţiat, acestea vin să confirme, contrar părerii unor cercetători, influenţa inductoare a sistemului nervos, care prin procesele de neurobiotaxie şi stimulaţie fibrilogenă (K a s p e r s) condiţionează morfogeneza organică periferică.

Referitor la rahischizisul asociat în cazurile noastre trebuie să menţionăm următoarele : este cunoscut faptul că legătura, adică primul

contact între mioblastele de natură mezenchimală (miotom) și prelungirile pericarionilor ectoblastici, ce se diferențiază din tubul neural, se stabilește foarte de timpuriu, ținînd seama de distanțele minuscule din corpul embrionar. P a u l W e i s a demonstrat experimental, în culturi de țesuturi, atracția dintre neuroblaste și mioblaste care se influențează reciproc, diferențierea mioblastelor stimulînd neurobiotaxia (K a s p e r s).

Faptul că în status distroficus este bine dezvoltată partea somatică, atît cea ventrală și cea dorsală, cu excepția regiunii vertebro-medulare, ne demonstrează interpretarea că, contactul realizat foarte de timpuriu între neuro- și mioblaste, somatice și viscerale, permite pe de o parte dezvoltarea acestora, iar pe de altă parte continuarea migrației și colonizării lor în teritoriile respective ale nevraxului sau ganglionilor extra-nevraxiali de-a lungul rădăcinilor ventrale și dorsale, existente în cazurile noastre, așa cum a demonstrat disecția preparatelor.

Aspectele microscopice legate de masa encefaloidă, măduvă și globul ocular sus-menționate, ne fac să credem că mecanismul patogenetic constă în edificarea inițială a elementelor nevraxului, ulterior acesteia survenind un cataclism determinat de factori insuficient elucidați, care distruge structurile nervoase formate. Mai subliniem constatarea bogăției de colagen întîlnită la nivelul viscerelor analizate, care pledează pentru existența unui proces dismetabolic general, care afectează mezenchimul putînd fi vorba deci de o mezenchimoză.

Interesant pare și cazul pe care l-am arătat anterior, cu absența regiunii cervicale și care ridică o serie de probleme deosebit de interesante. W i n k e face un studiu foarte amănunțit al acestui element, a cărui prezență o constată la doi anencefali, comparativ cu diferitele stadii de dezvoltare de la embrionii și feții normali.

Astfel, măsurînd pe o secțiune medio-sagitală la embrioni normali și anencefali distanțele : *F* ce reprezintă unirea limitei ventrale a coloanei vertebrale cu marginea dorsală a sinusului cervical anterior (deschiderea mediană anterioară la embrioni tineri între planșeul bucal și peretele toracal anterior, a nu se confunda cu noțiunea clasică de sinusuri cervicale anterioare) și *E* reprezentînd adîncimea acestui sinus și făcînd raportul dintre ele, raport ce în mod normal crește progresiv indicînd dezvoltarea treptată a regiunii cervicale, constată că la anencefali acest raport se stabilizează aproape total încă din faza de embrion de 13 mm, consecutiv apărînd oprirea în dezvoltare a gîtului. Raportul rămîne la valorile întîlnite la embrionul normal de 30 mm. La embrionul anencefal se vede cum porțiunea mandibulară aderă la peretele toracic prin intermediul unui pachet adipozoconjunctiv bine format, avînd ca urmare faptul că întreg planșeul bucal e sudat la partea superioară a sternului iar gîtul este absent.

Aceste date corelate cu cercetarea microscopică ne fac să credem că se produce o oprire în dezvoltarea normală ; în cazul dezvoltării gîtului oprirea apare în faza de embrion de 30 mm, consecutivă unor factori complecși genetici de mediu extern. Aceștia constau în procese dismetabolice colagenice ce duc la infiltrații organice sau în cazul de față la o masă conjunctivo-adipoasă ce împiedică edificarea regiunii

cervicale similar bandei conjunctive incriminate de alţi autori (A n c e l, M e n k e s) în producerea rahischizisului în caz de anencefalie.

În ce priveşte afectarea glandelor endocrine în această malformaţie, cît şi corelaţiile reciproce dintre leziunile glandulare şi tulburările propriu-zise ale morfogenezei normale în condiţiile complexului teratogen, se ridică o serie de probleme ce sînt pe departe de a fi elucidate.

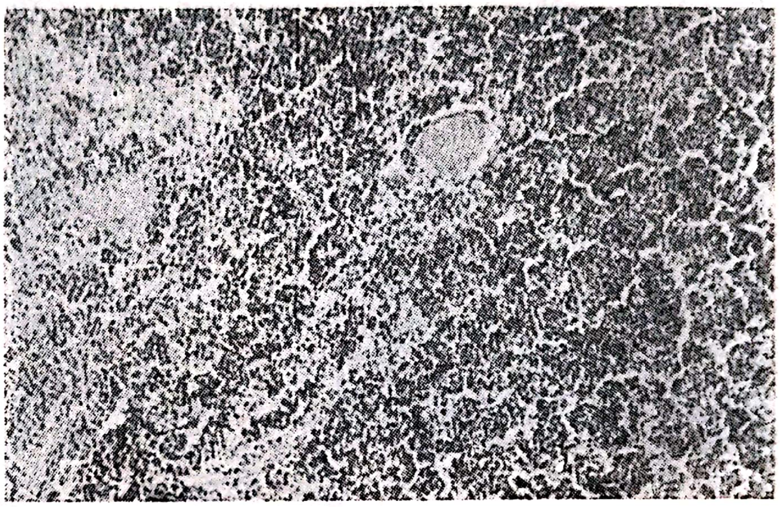


Fig. 128 — Timusul — secţiune microscopică (explicaţie în text).

Există o serie de date sporadice în literatură, printre care cităm cercetările lui K r a u s şi K o h n, privind reducerea sau chiar absenţa retrohipofizei în anencefalie.

Amintim de asemenea cercetările lui K e r n şi V e i t asupra hipoplaziei corticosuprarenalei şi hipertrofiei medulosuprarenalei în anencefalie, lucrările lui H a m m a r, referitoare la timus în anencefalie care consideră că modificările acestei glande nu sînt concludente.

Cercetările histochimice mai recente evidenţiază scăderea cantităţii de ARH şi fosfataza alcalină în suprarenalele anencefalilor (M c I n t o c h).

În analiza cazurilor noastre de anencefalie ne-am axat pe linia investigării macro- şi microscopice a sistemului endocrin la feţi cu malformaţii ale sistemului nervos central, făcînd corelaţia cu un studiu complex morfologic somato-visceral coroborat în acelaşi timp cu datele de ordin anamnestic şi clinic.

S-a acordat mare atenţie stabilirii exacte a vîrstei fătului, pentru a se putea compara aspectele morfologice endocrine decelate cu aspectele normale corespunzătoare etapei respective de dezvoltare.

Astfel la feţii anencefali s-au evidenţiat următoarele elemente privind sistemul endocrin.

Macroscopic : *tiroida,* care în mod normal, la naştere, trebuie să aibă în miniatură forma de la adult, apare sub aspectul a două formaţiuni ovalare, de mărimea unui bob de linte, situate direct pe faţa anterioară a cartilajului cricoid, fără legătură între ele.

Timusul la trei din cazuri se prezintă macroscopic normal, în timp ce la celelalte apare înglobat în pericardul fibros, numai examenul microscopic putînd pune diagnosticul de ţesut timic (fig. 128).

Pancreasul la toate cazurile nu are forma tipică cu cea a adultului ci se rezumă la existența unui țesut de culoare albicioasă, fără o caracteristică distinctivă, care să-l apropie macroscopic de aspectul glandei normale, situat la nivelul potcoavei duodenale.

Ovarul se prezintă hipotrofic, avînd în vecinătate o formațiune paraovariană aderentă, imposibil de a fi diagnosticată decît microscopic.



Fig. 129 — Tiroida — secțiune microscopică.

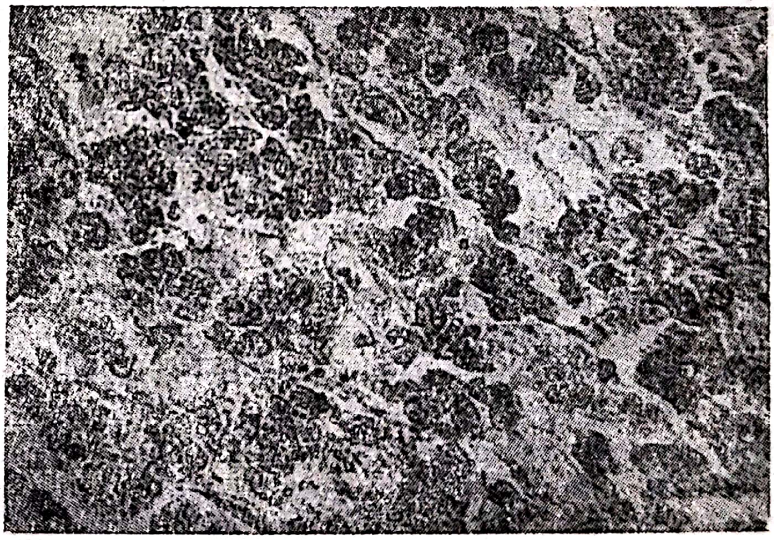


Fig. 130 — Tiroida — secțiune microscopică.

Testiculul unuia din cazuri nu prezintă nici un defect din punct de vedere macroscopic și topografic, în rest prezintă o hipotrofie marcată față de fătul la termen, fără anomalii congenitale.

Hipofiza nu se poate decela macroscopic în nici unul din cazuri.

Microscopic examenul glandelor endocrine evidențiază următoarele : *tiroida* apare lipsită de structura glandulară tipică a nou-născutului la termen. Astfel se remarcă un aspect adenomatos cu cordoane celulare dispuse fără o ordine strictă, neputîndu-se recunoaște foliculii tiroidieni (fig. 129). Se remarcă de asemenea prezența unui număr de celule necrotice iar coloidul este absent. Glanda apare morfologic nefuncțională. În alte zone putem decela un aspect vezicular, cu foliculii schițați, dar în cea mai mare parte dezorganizați (fig. 130).

Comparativ cu aspectul normal, în cadrul căruia la embrionul de 6 săptămîni își fac apariția foliculii primari, la 12 săptămîni apare coloidul, iar la 19 săptămîni foliculii se prezintă cu coloid și epiteliu cubic în jur, pentru ca la 22 săptămîni tiroida să aibă exact forma de la adult, elementele microscopice evidențiate la anencefali indică o hipoplazie marcată a glandei.



Fig. 131 — Pancreasul — secțiune microscopică.

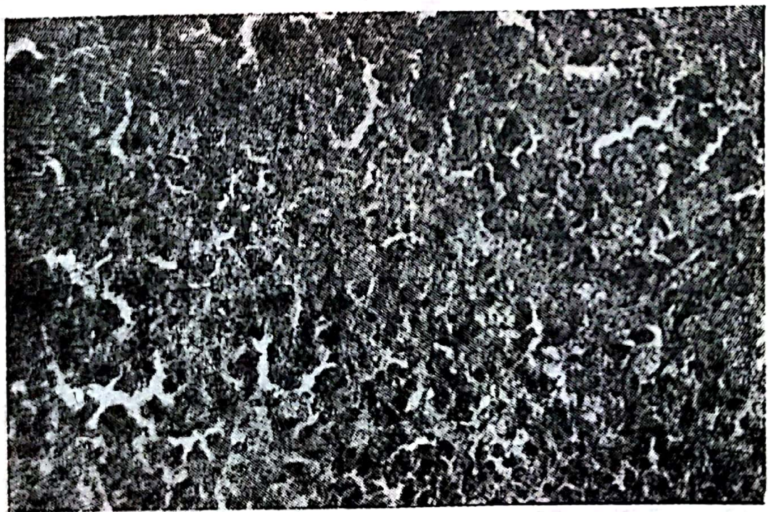


Fig. 132 — Glanda suprarenală — secțiune microscopică.

În ce privește *pancreasul* la anencefali se observă numeroase insule Langherhans dispuse neregulat, avînd nucleii pignotici, zone de necroze celulare și distrofie grăsoasă (fig. 131). Canalele secretorii sînt prezente. În aceste condiții, comparativ cu situația normală de la naștere, unde găsim insule primare, formate din celule eozinofile granulate și insule definitive cu afinitate tinctorială mai slabă și nuclei mai mari, la anencefali apar leziuni nete : necroză celulară, picnoză nucleară, degenerescență grăsoasă.

Glanda suprarenală, care macroscopic în toate cazurile cercetate se prezintă hipotrofică, greu decelabilă, sub forma unei mase de substanță subțire, albicioasă (3 mm), ce coafează parte din polul superior al rinichiului, din punct de vedere microscopic se reliefează următoarele aspecte : în 2 din cazurile studiate zona granulară și fasciculată sînt complet dezorganizate, cu necroză tisulară mai ales în zona fasciculată (fig. 132).

În alte cazuri apar fenomene de liză tisulară și celulară la nivelul limitei dintre zona fasciculată și zona glomerulară (fig. 133).

Aceste imagini contrastează cu aspectul normal de la nou-născut cînd pe de o parte trebuie să apară în proporție mai redusă cortexul fetal format din celule cu citoplasmă acidofilă granulară și din celule mari cu nuclei vizibili dispuse în cordoane, acestea din urmă predomi-

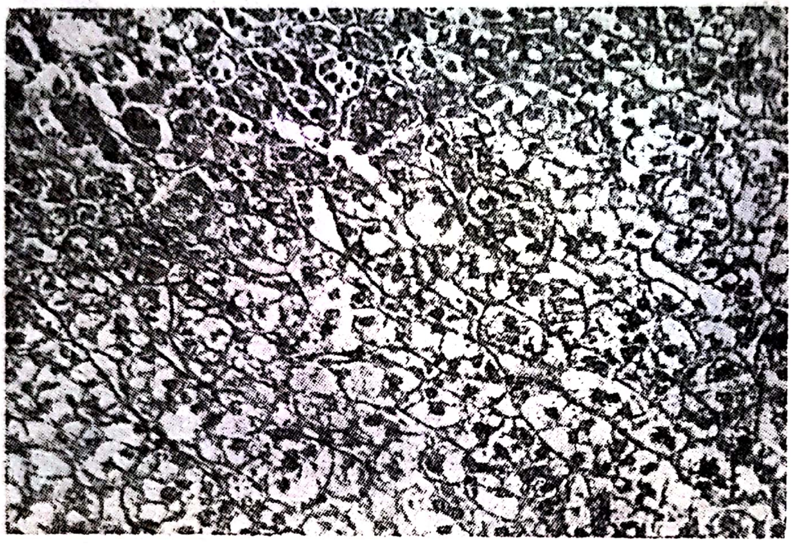


Fig. 133 — Glanda suprarenală — secțiune microscopică.

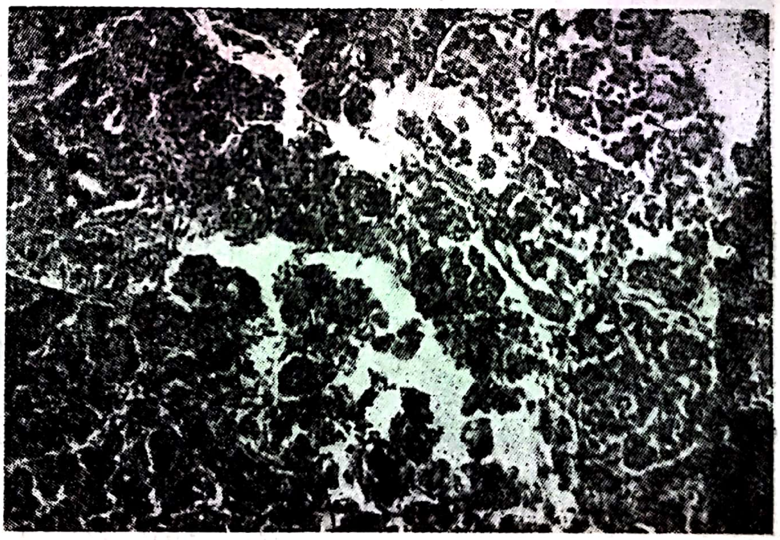


Fig. 134 — Testiculul — secțiune microscopică.

nînd, iar pe de altă parte apare cortexul definitiv cu zonele glomerulară și fasciculată complet integre.

Zona reticulară se dezvoltă abia la 3 ani de la naștere. De asemenea, din punct de vedere macroscopic, suprarenala la naștere în mod normal este o formațiune voluminoasă ce reprezintă $^{1}/_{3}$ din greutatea rinichiului în timp ce la anencefali ea este mult hipotrofiată.

În ce privește aspectul *testiculului*, în loc de a avea o imagine normală caracterizată la naștere prin tubi seminiferi cu mai multe straturi celulare cilindrice și spermatogonii, la anencefalii de sex masculin observăm tubii alcătuiți dintr-un singur strat de celule, dintre care numeroase sînt cu nuclei picnotici, iar pe alocuri apar fenomene de stază (fig. 134).

Secţiunea prin *ovar* indică modificări scleroase, un număr extrem de redus de foliculi primordiali (fig. 135), hiperplazie vasculară, putîndu-se astfel conclude a fi o agenezie ovariană. Există la unele din cazuri şi o formaţiune paraovariană, ce ar putea fi etichetată drept un rest de ţesut epitelial nediferenţiat, omologabil, eventual cu corticala ovariană, în timp ce zona scleroasă ar reprezenta medulara.



Fig. 135 — Ovarul — secţiune microscopică.

Imaginile ovarului mai sus descrise contrastează mult cu situaţia normală, care ar trebui să fie la naştere, caracterizată prin existenţa foliculilor primordiali numeroşi şi a ţesutului interstiţial diferenţiat.

Hidrocefalia

Este o anomalie severă a sistemului nervos, care a impresionat întotdeauna pe medici, descrisă foarte bine de Hipocrate.

Studii moderne asupra acestei anomalii au făcut Dandy şi Blackfon prin cercetarea fiziologiei lichidului cefalorahidian. Este în general acceptat că 50% din lichidul cefalorahidian este format în spaţiul subarahnoidian, secretat de plexurile coroide. Pentru acest motiv Dandy a propus în anul 1918 extirparea plexurilor coroide din ventriculii laterali în scop terapeutic, apoi mai tîrziu electrocoagularea lor pe cale endoscopică ; restul de 50% din lichidul cefalorahidian este produs de capilarele cerebrale. În hidrocefalie se descriu în general 2 forme :

— hidrocefalia *internă,* cînd lichidul cefalorahidian se adună la nivelul ventriculilor şi volumul creierului este mărit datorită în mare parte unui blocaj în scurgerea lichidului cefalorahidian ; în această situaţie mai poartă şi numele de hidrocefalie obstructivă ;

— hidrocefalia *externă,* cînd lichidul cefalorahidian se adună sub dura mater şi comprimă creierul. Cînd blocajul lichidului cefalorahidian se produce în spaţiul subarahnoidian, vorbim de hidrocefalie comunicantă. Această malformaţie se caracterizează prin creşterea marcată

a cantității de lichid cefalorahidian de la nivelul encefalului și consecutiv distensia encefalului și a cutiei craniene cu deformarea lor consecutivă (fig. 136).

Carmichael și Smith consideră că termenul de hidrocefalie nu este corect, întrucît exprimă doar creșterea cutiei craniene, mai corect fiind termenul de hidrocefal, ce exprimă întregul complex lezional întîlnit la autopsie, la nivelul extremității cefalice.



Fig. 136 — Hidrocefal.

Din punct de vedere al mecanismului de producere al acestei afecțiuni se consideră că există trei eventualități : supraproducția lichidului cefalorahidian din plexurile coroide, obstrucția la un anumit punct a căilor de trecere a lichidului cefalorahidian și în sfîrșit o absorbție incompletă a lichidului cefalorahidian. Astfel Kahn și Luros consideră că hidrocefalia se produce prin supraproducția LCR. Laurence, studiind două cazuri de anencefalie, găsește o marcată hipertrofie a plexurilor coroide ale ventriculilor laterali și o îngroșare a membranelor pia-mater și arahnoida, cu dilatarea masivă a cisternei bazale.

S-au citat cazuri de hidrocefalie în caz de tromboză a sinusurilor și marilor vene cerebrale (Galen), anevrisme ale acestora (Kersting), ligatura venei jugulare interne (Gius și Grier), compresiuni ale venei cave superioare prin tumori mediastinale, anevrism sau timus hipertrofiat, toate aceste afecțiuni ducînd la apariția fenomenului adaptativ de creștere a secreției LCR și consecutiv la hidrocefalie.

Russel consideră că în 99% din cazuri este vorba de obstrucția căii de scurgere a lichidului cefalorahidian. În ce privește tulburările de absorbție ale LCR, ipoteza aceasta a fost emisă de Weeds (1914), care consideră că LCR este absorbit de către vilozitățile arahnoidiene. Astăzi se știe că această absorbție are loc în pereții capilarelor și venulelor din pia mater și spațiile subarahnoidiene și în rădăcinile nervoase din aceste spații în tecile perivasculare care le învelesc pe suprafața creierului și a măduvei. În ultimul timp se acordă o importanță foarte mare substanței intercelulare, dintre celulele endoteliale ce formează pereții capilarelor și venulelor. Palade prin studii electronooptice arată că se măresc spațiile intercelulare sub influența histaminei și serotoninei.

Adams studiind pătrunderea P 32 în sinusul longitudinal superior după introducerea în sistemul ventricular cerebral la cîini, la subiecți umani cu dinamică de LCR normală și la 6 copii hidrocefali, conclude că patul de absorbție al lichidului cerebro-spinal nu este constituit de granulațiile lui Pacchioni ci probabil de capilarele și venele mici ale învelișurilor pia mater și arahnoida.

Studiul anatomic, radiologic şi microscopic efectuat de noi se rezumă la 7 cazuri de hidrocefali. De remarcat de la început că 5 dintre subiecţii noştri sînt născuţi morţi iar 2 au trăit între 5 şi 10 zile. De asemenea mai specificăm că 4 din ei sînt născuţi la termen iar 3 din ei prematuri luna a VIII-a.

Nomograma feţilor născuţi la termen indică dimensiuni antropometrice normale, cu excepţia extremităţii cefalice. Nomograma feţilor născuţi prematuri indică dimensiuni antropometrice reduse şi mult tulburate la nivelul extremităţii cefalice (fig. 137).

Partea somatică, cu excepţia extremităţii cefalice, este normal dezvoltată sub aspectul constituţiei anatomice, iar gîtul de dimensiuni mai reduse.

La disecţia viscerelor se constată următoarele : toracele normal dezvoltat prezintă un cord de aspect şi dimensiuni normale ; plămînii normal conformaţi ; timusul moderat dimensionat. Abdomenul arată că la 3 din cazuri ficatul este foarte dezvoltat, ocupînd mai mult de jumătate din abdomen, cu vezica biliară inclusă în parenchimul hepatic, pe faţa sa interioară. La 4 din cazuri găsim megadolicocolon ; la toate cazurile stomacul este uşor hipertrofic, colonul transvers mult hipertrofiat cu 2 bucle în plan transversal (fig. 138). Dolicosigmă, sigmoidul la terminare prezintă de asemenea 2 bucle în plan frontal. Intestinul subţire de aspect scleros. Apendicele foarte dezvoltat. La 3 din cazuri constată o imperforaţie anală.



Fig. 137 — Hidrocefal — vedere generală.

Aparatul genital apare în toate cazurile hipotrofic. Aspectul general al creierului nu se aseamănă cu cel normal. Encefalul se prezintă ca alcătuit din două porţiuni trunchiulare unite posterior şi continuate cu zona de aspect tubular, posibil a fi etichetate drept trunchi cerebral.

Feţele externe ale celor două emisfere apar acoperite de pia mater foarte hipertrofiată, bine vascularizată după ridicarea căreia giraţiile şi fisuraţiile emisferelor cerebrale apar aproape complet aplatizate, dînd aspect de lizencefal. Nu se recunosc corpul calos şi septul pelucid. Îndepărtîndu-se cele două emisfere pe linia mediană, se observă pe faţa lor internă o zonă total aplatizată, acoperită de o membrană dînd aspectul existenţei unui singur ventricul, foarte hipertrofiat. Nu se pot distinge nucleii bazali şi talamusul. Nu se poate recunoaşte ventriculul 4 ci numai un tunel prin acea prelungire tubulară inferioară considerată trunchi cerebral.

Partea superioară a prelungirii tubulare prezintă o zonă netedă, situată în plan transversal, pe care o considerăm drept lamă cvadrigemină, fără a avea contact în zona superioară cu regiunea diencefalică. Cerebelul este prezent doar prin zona floculonodulară. În trei din cazurile noastre canalul medular prezintă rahischizis.

În concluzie, se poate considera că în afară de hidrocefalie evidenţiabilă prin cantitatea de LCR extrasă şi aspectul cutiei craniene, tubul neural la nivelul extremităţii craniene este polimalformat.

Scheletul hidrocefalilor este de aspect normal cu excepţia regiunii cefalice şi a coloanei vertebrale dorsale la feţii cu rahischizis (fig. 139).



Fig. 138 — Aspectul viscerelor la un făt hidrocefal.

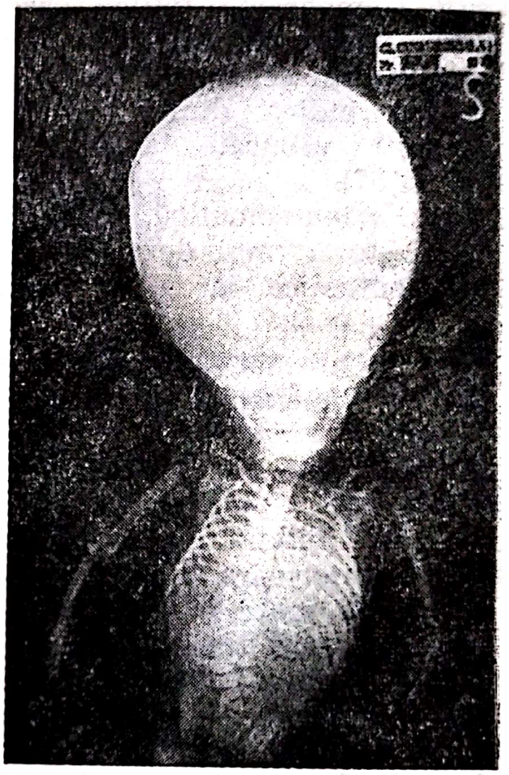


Fig. 139 — Aspectul radiologic al unui hidrocefal.

În regiunea craniană se observă absenţa celor 3 etaje ale endobazei care sînt mult aplatizate.

Este foarte important pentru obstetricieni şi în general pentru orice medic de a stabili diagnosticul de hidrocefal chiar de la naştere, sau şi mai bine chiar intrauterin. În orice caz, dacă avem de-a face cu o gravidă cu hidramnios sau dacă palpăm un craniu disproporţionat faţă de vîrsta sarcinii şi gravida a prezentat în antecedente eventuale afecţiuni, sau a fost supusă influenţei unor factori potenţial teratogeni, trebuie să bănuim această afecţiune, un examen radiologic putînd ajuta foarte mult. De cele mai multe ori feţii cu asemenea anomalii se nasc morţi.

În general, diagnosticul se face în prima săptămînă după naştere, dacă nu este evident chiar imediat după naştere. Circumferinţa craniului creşte, suturile şi fontanelele sînt largi, ochii abia sînt vizibili, sclera este mult redusă, copiii prezintă dificultăţi în ridicarea capului, fruntea este pronunţată. În cazurile severe se observă atrofie optică. Strabismul, dacă apare, este secundar paraliziei perechii a VI-a a nervilor cranieni. La unii se observă semne piramidale, la alţii forme ataxice.

Putem constata tulburări în termoreglare (hipotermie), vărsături, letargie şi tulburări de creştere.

Diagnosticul îl facem prin măsurarea diametrului occipitofrontal care este mare, creşterea progresivă a frunţii şi examenul radiologic.

În privinţa tratamentului se pare că cel chirurgical, datorită progreselor din ultimul timp, ar fi cel mai bun.



Fig. 140 — Edem necrotic la nivelul encefalului (explicaţia în text).

Extirparea plexurilor coroide sau electrocoagularea plexurilor pe cale endoscopică ar fi metode terapeutice bune, cînd se pot efectua, putînd da rezultate bune în 65—70% din cazuri, cu o mortalitate de 10%.

Există în prezent o serie de metode chirurgicale care au ca scop şuntarea lichidului cefalorahidian în vasele mari, în ureter, etc.

Operaţia ideală este aceea care ţine cont de locul obstacolului şi de experienţa medicului care o face. Cu toate progresele făcute pînă în prezent, această anomalie severă a sistemului nervos rămîne în continuare o temă de aprofundare şi cercetare pentru toate specialităţile. În continuare, vom reda cîteva aspecte privind diverse examinări microscopice efectuate de noi. Examenul microscopic relevă zone de edem necrotic (fig. 140).

Tot prin studiul microscopic am pus în evidenţă o dezorganizare topografică a straturilor neuronale (fig. 141, 141 bis).

Analizînd microscopic fragmentele ridicate de la nivelul ficatului se observă cordoanele celulare complet dezorganizate topografic, cu numeroase necroze celulare (fig. 142).

Modificări evidente apar şi la nivelul splinei, constatîndu-se dezorganizare celulară şi infiltraţie vasculară printre aceste celule.

De remarcat că şi în aceste cazuri, malformaţia de bază a fost asociată cu alte malformaţii ale organelor interne. La toţi hidrocefalii, baza craniului este aplatizată, probabil în urma factorilor mecano-genetici realizaţi de presiunea crescută la nivelul craniului neural, consecutiv creşterii cantităţii de LCR.

În etiologia tuturor acestor cazuri am întîlnit factori multipli, în două din cazuri am întîlnit în familie asemenea malformaţii, iar într-un caz am constatat consanguinitate.



Fig. 141 — Encefalul: dezorganizarea topografică a straturilor neuronale (secţiune microscopică).



Fig. 141 bis — Substanţa cenuşie a măduvei spinale (secţiune microscopică) (explicaţia în text).

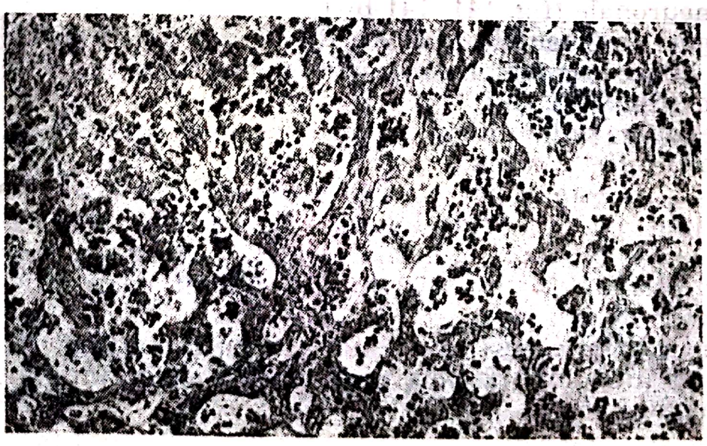


Fig. 142 — Ficatul (secţiune microscopică).

Şi în cadrul acestei anomalii pe un număr de 7 cazuri am efectuat un studiu aprofundat macro- şi microscopic al glandelor endocrine.

În privinţa aspectelor decelate la cazurile de hidrocefalie reprezentînd feţi născuţi în luna a VIII-a şi a IX-a, trebuie să precizăm de la început că în două cazuri am avut de-a face cu o hidrocefalie simplă, în care structura macro- şi microscopică a encefalului se păstrează aproape normală, evidenţiindu-se doar o predominanţă a cortexului granular, cu rarefiere şi edem al celulelor piramidale şi absenţa corpului calos, pe cînd în restul cazurilor, în afară de hidrocefalie, se constată că tubul neural la nivelul extremităţii craniene este polimalformat, prezentînd macroscopic doar două porţiuni triunghiulare unite posterior şi continuate cu o zonă de aspect tubular, posibil a fi considerată trunchi cerebral ; nucleii bazali, talamusul, corpul calos, trigonul nu se pot recunoaşte ; microscopic cortexul este total dezorganizat, neputîndu-se recunoaşte structurile de cortex granular sau piramidal, predominînd infiltraţiile vasculare şi proliferările gliale ce realizează adevărate glioame.

Studiul macro- şi microscopic al glandelor endocrine în primele două cazuri evidenţiază următoarele :

— *timusul,* macroscopic, este de aspect normal ; microscopic se constată o infiltrare limfocitară cu limfocite mici, unele cu nucleu picnotic şi masă citoplasmatică nediferenţiabilă, corpusculii Hassal fiind prezenţi (fig. 143) ;

— *testiculele* arată în ambele cazuri multiple modificări, tubii seminiferi cu epiteliul pe alocuri hipertrofiat sau necrotic. Aspectul

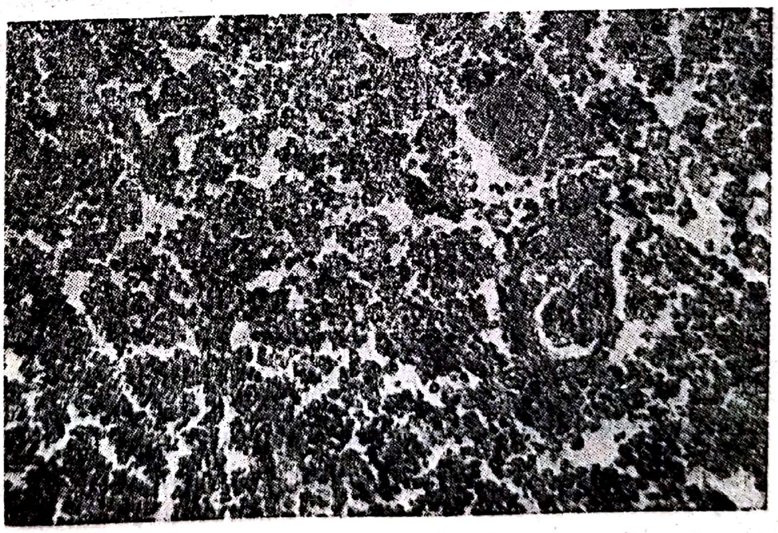


Fig. 143 — Timusul — secţiune microscopică (explicaţia în text).

tubilor seminiferi în unele zone este total neregulat şi lipsit de vase sanguine. Macroscopic nu se observă nimic deosebit ;

— *glanda suprarenală,* macroscopic hipotrofică, prezintă microscopic în ansamblu aspect normal. În unele locuri ale zonei glomerulare apar aspecte de liză celulară şi infiltrate masive limfocitare, iar în zona fasciculată se observă hipertrofii vasculare. Cortexul fetal este prezent ;

— *tiroida* macroscopic normală, este edificată şi microscopic avînd tubii epiteliali formaţi, pe alocuri şi prezenţa coloidului. Se văd de asemenea capilare mărite şi fenomene de stază (fig. 144) ;

— *pancreasul* prezintă canalele excretoare cu epiteliu cilindric de aspect normal. Se evidenţiază insule de celule Langherhans cu afinitate



Fig. 144 — Tiroida — secţiune microscopică.

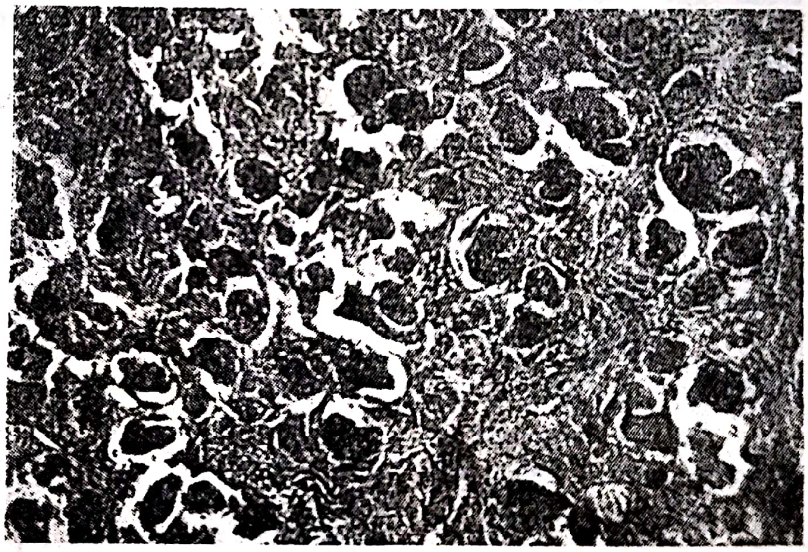


Fig. 145 — Pancreasul — secţiune microscopică (explicaţia în text).

tinctorială mai slabă, nucleii mari dispuşi sub formă de cuiburi celulare între elementele pancreasului exocrin (fig. 145) ;

— hipofiza, macroscopic normală, este de aspect tubular, microscopic tubii epiteliali avînd numeroase celule nediferenţiate. În septurile dintre tubi se observă rare celule acidofile, unele din ele cu nucleu picnotic. Nu se remarcă celule bazofile şi cromofobe. Hipofiza posterioară normal conformată (fig. 146) ;

— ovarul se prezintă microscopic sub forma unui tub cu perete conjunctiv la exterior şi cordoane epiteliale în interior. Macroscopic, evidenţiază un aspect tubular hipotrofic, mult diferit de planul de organizare normală. Se poate conclude că este vorba de o gonadă nediferenţiată.

Considerînd global datele furnizate de cercetarea macro- și microscopică a glandelor endocrine, rezultă net că în anencefalie și hidrocefalie apare o hipoplazie marcată a întregului sistem endocrin. De asemenea se evidențiază în sistemul endocrin numeroase leziuni anatomopatologice (liză celulară, necroze, degenerescență de diferite tipuri, cariorexă etc.).

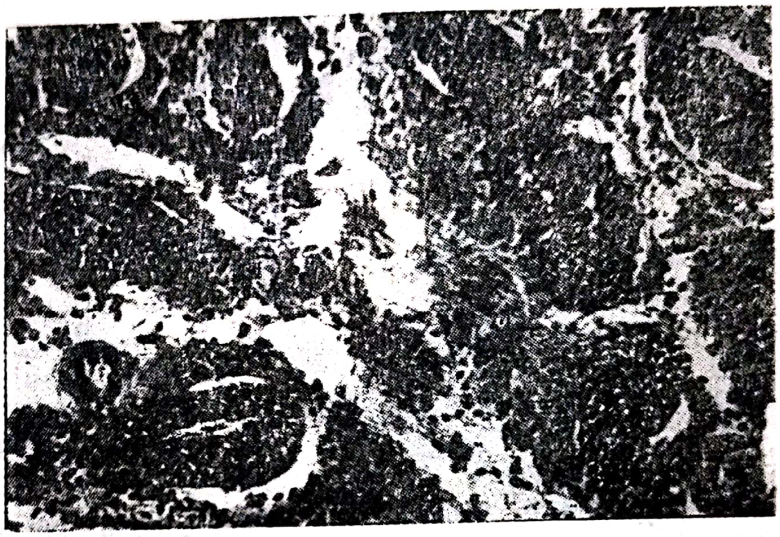


Fig. 146 — Hipofiza (secțiune microscopică). Explicația în text.

De remarcat că în cadrul anencefaliilor leziunile glandelor endocrine sînt mai marcate. De asemenea, se constată că în hidrocefaliile simple, leziunile sînt mai moderate față de hidrocefaliile asociate cu alte anomalii.

Din cele expuse mai sus ar apare că afectarea concomitentă a sistemului nervos și a celui endocrin poate fi considerată interdependente, verigile constitutive condiționîndu-se reciproc.

Porencefalia

Este o anomalie a sistemului nervos central care constă în existența unor formațiuni cavitare în substanța creierului. Aceste cavități comunică de obicei cu ventriculii. În această anomalie este vorba de un proces de aplazie parțială a pereților tubului neural. De multe ori se asociază cu malformații vasculare, uterine și alte tulburări de dezvoltare.

Microcefalia și megalocefalia (fig. 147, 148)

Modificările privind forma craniului includ și modificări anormale ale conținutului său. Pentru a evidenția forma craniului fetal, este important de a măsura la naștere circumferința craniană. Orice deviere a circumferinței occipitofrontale, spre exemplu cu $\pm$ 2 de la dimensiunile standard, înseamnă suspiciunea unei anomalii cerebrale. Dacă deviația standard este de $\pm$ 3 înseamnă sigur o anomalie cerebrală.

Microcefalia este o anomalie ce constă într-o marcată micşorare a craniului fetal, encefalul fiind şi el mic.

Megalocefalia este o altă anomalie care constă în craniu mărit de volum. În această anomalie creierul poate fi foarte mic sau poate fi edemaţiat, uneori chiar mărit de volum. Interpretarea acestor anomalii se va face cu multă atenţie, analizîndu-se mai mulţi parametri, cum



Fig. 147 — Microcefal — vedere generală.

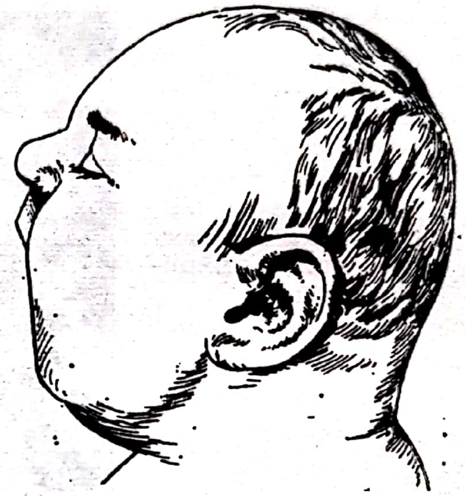


Fig. 148 — Microcefal — vedere laterală.

ar fi : greutatea fătului la naştere, circumferinţa toracică, circumferinţa craniană precum şi date din partea părinţilor. Dacă am stabilit diagnosticul unei astfel de anomalii, vom stabili tratamentul şi prognosticul, informînd familia, în funcţie de forma leziunii cerebrale şi de cauza care a produs-o. Anamneza corectă, întocmirea arborelui genealogic, examenul clinic general vor putea exclude un sindrom Down.

Apoi se va face un examen atent al craniului fetal prin mai multe metode : prin transluminare, pentru a ne da seama de absenţa creierului, de grosimea lui, de leziuni de focar, de acumularea de lichid în spaţiul subdural, porencefalie sau alte defecte ; se vor face radiografii şi electroencefalografii ale circumferinţei craniene. Dacă părinţii au şi alte anomalii sau se bănuieşte un sindrom de intersexualitate, se va determina cromatina sexuală, se va face un dermatografism. Dacă se suspectează o afecţiune degenerativă, biochimică sau eredofamilială, se va face un examen chimic al sîngelui, urinii şi lichidului cefalorahidian.

Microcefalia. Această anomalie poate apare în urma craniosinostozei, microcefalia fiind totdeauna secundară microencefaliei. Orice tulburare care reduce forma creierului înainte de maturarea lui este responsabilă de acest defect. O marcată microcefalie implică leziuni prenatale sau postnatale precoce. Cauza cea mai comună a acestei anomalii o constituie malformaţiile, infecţiile prenatale sau postnatale, hipoxia şi bolile materne. Teratologia experimentală a dovedit că microcefalia poate fi rezultatul acţiunii oricărui agent teratogen cum ar fi : deficienţe vitaminice, utilizarea unor droguri, iradierile etc. Mama va fi totdeauna interogată cu privire la bolile avute în timpul gestaţiei şi medicamentele utilizate.

În antecedente vom găsi frecvent infertilitatea. În unele cazuri vom întîlni un caracter familial al acestei anomalii. O parte din microcefali, deşi au creierul mic, aspectul intern şi extern pare normal. Alţii pot avea malformaţii sau leziuni distructive, cu dilatarea simetrică sau asimetrică a ventriculilor. Microcefalii au în general deficienţă mintală cu paralizie cerebrală sau fac accese de convulsii. Radiografiile efectuate evidenţiază închiderea precoce a suturilor şi fontanelelor. Prezenţa calcifierilor periventriculare sugerează drept cauză boala cu incluziuni citomegalice. Microcefalia cauzată de craniosinostoză este mai frecventă decît în microcefalia primară. În contrast cu craniosinostoza, unde fontanelele şi suturile sînt închise de obicei la naştere, în microcefalie suturile se închid prematur.

La microcefal, anomaliile morfologice sînt toate explicabile, unele fiind considerate ca opriri în dezvoltare, iar altele ca întoarceri filogenetice, reproducînd deci tipuri care se găsesc fie în timpul vieţii intrauterine, fie la specia cea mai apropiată de om, adică la maimuţe. Făcînd bilanţul acestor două grupe de caracter, adică cele filogenetice şi cele ontogenetice, vedem că dacă în al doilea grup anomaliile preponderează prin numărul lor, primul este cel care îi imprimă forma caracteristică; şi atunci vedem că creierul de microcefal se găseşte compus din caractere mixte: fetale şi ancestrale. Pe baza acestor fapte s-a susţinut că creierul de microcefal reprezintă o tulpină comună, de unde pleacă pe de o parte creierul de maimuţă, iar de altă parte creierul de om, iar creierul de microcefal nu ar fi de fapt decît o întoarcere la această formă comună. Fără a intra în discuţia teoretică a acestei chestiuni, trebuie să insistăm din nou că adevărata caracteristică a acestui creier este produsă de acele anomalii şi dispoziţiuni simiene (V. V. Papilian, pe care nu le găsim la om nici în timpul vieţii embrionare nici fetale; celelalte anomalii, a căror explicaţie constă într-o oprire în dezvoltare nu pot constitui o adevărată caracteristică specială a creierului de microcefal, căci toate reproduc forme care se găsesc şi la speciile simiene.

Exemplul cel mai tipic îl constituie prezenţa celor 4 circumvoluţii frontale longitudinale, pe care le găsim şi în timpul vieţii intrauterine la om; ori această dispoziţie se găseşte şi la maimuţele superioare; ea se poate explica tot ca o anomalie reversibilă putîndu-se astfel explica toate celelalte. Ţinînd seamă de toate aceste fapte, putem găsi o identitate foarte mare între creierul de microcefal şi cel de maimuţă; deci, din punct de vedere morfologic, putem admite ca adevărată afirmaţia lui V o g t: „microcefalul este om prin corpul său şi maimuţă prin creierul său".

Defectul facial median şi holoprozencefalia (arinencefalia)

Holoprozencefalia este o malformaţie de grade diferite, caracterizată prin malformaţii ale feţei mediane şi creierului (fig. 148, 149). Sînt cunoscute cel puţin 5 asemenea tipuri de anomalii mediofaciale, care precizează şi anomaliile creierului. Cea mai puţin severă anomalie este

aceea la care lipsește bulbul olfactiv și tractul olfactiv. Fața poate avea sau nu un defect median. Diagnosticul se face pe aspectul patognomonic al feței. Indispensabil pentru diagnosticul clinic este hipotelorismul orbital, măsurat prin radiografie anteroposterioară a craniului. Hipotelorismul din holoprozencefalie trebuie să fie deosebit de alte anomalii



Fig. 148 bis — Holoprozencefalie — aspectul facial.



Fig. 149 — Holoprozencefalie cu defect median al buzei superioare.

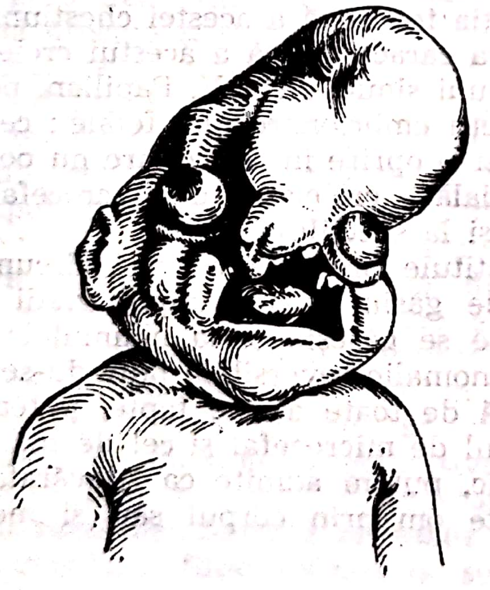


Fig. 150 — Exencefalia — aspectul cranio-facial (după Törö).

ca microcrania. Menționăm și faptul că holoprozencefalia se poate asocia cu ekencefalia (fig. 150).

În categoriile clasificate de la A la D, volumul creierului este din ce în ce mai mic decît spațiul intracranian ce se evidențiază prin metoda transluminării craniului. Electroencefalografia ne poate evidenția prezența sau absența activității la acel nivel. Cauza holoprozencefaliei este necunoscută. Multe cazuri sînt sporadice, dar par a avea totuși un caracter familial. La cîteva din asemenea cazuri s-a evidențiat triso-

mie 13/15, alteori au avut cariotipul 46. Cei care aparţineau trisomiei 13/15 aveau şi alte anomalii extracefalice ca polidactilia. Cei cu cromozomi 46 numai în mod excepţional au prezentat alte anomalii.

Sindromul despicăturii mediane a feţei (Hipertelorism, despicătura mediană a buzei şi encefalocel frontal)

Această anomalie se caracterizează prin meningoencefalocel frontal, hipertelorism frontal, nas bifid şi despicătura buzei superioare mediană (fig. 151). Din punct de vedere mintal aceşti pacienţi pot fi normali sau puţin întîrziaţi. În cadrul acestei anomalii putem întîlni diferite tipuri, după severitatea anomaliilor asociate. Waardenburg a întocmit o listă în care a constatat de exemplu că hipertelorismul se poate asocia cu mai multe sindroame.



Fig. 151 — Sindromul despicăturii mediane a feţei.

Agenezia corpului calos

Corpul calos este o bandă lată de fibre nervoase ce face legătura între cele 2 emisfere cerebrale. Este format din axonii neuronilor corticali. Encefalografia cu aer este singura metodă prin care se stabileşte diagnosticul. Agenezia corpului calos se asociază cel mai comun cu : heterotopii, holoprozencefalia, sau cu leziuni distructive. La aceşti pacienţi manifestările neurologice reflectă aceste asocieri. Diagnosticul se face de multe ori întîmplător cînd, efectuîndu-se encefalografii pentru deficienţă mintală, fenomene epileptice sau paralizie cerebrală, se descoperă agenezia corpului calos. În unele cazuri de agenezie a corpului calos sau hipoplazie, creierul poate avea un singur ventricul.

Craniul bifid, encefalocelul

Termenul de encefalocel este folosit de neurochirurgi pentru a descrie o masă chistică asociată cu un defect de închidere a cutiei craniene pe linia mediană, defect ce mai poartă numele de cranium bifidum. Formaţiunea chistică poate conţine meninge, cînd vorbim de meningocel sau şi masă cerebeloasă constituind meningoencefalocelul. Uneori nu se găseşte creier în masa chistică şi nu apare înainte de a interveni chirurgical. Forma ocultă de defect al suturii mediane a craniului este rară şi nu suscită interes chirurgical deosebit. Pentru acest motiv se mai numeşte şi „cranium bifidum oculta". În literatură această anomalie este redată în 1/10 din cazuri în asociaţie cu spina bifida, cistica,

observată în cazuistica noastră. Frecvenţa encefalocelului este redată în literatură a fi de 1/3 000 — 1/10 000 născuţi vii. Apare cel mai frecvent în regiunea occipitală (fig. 152). Sînt descrise encefalocelul şi în partea anterioară a capului, în regiunea nazală, nazofaringiană sau nazoorbitală.



Fig. 152 — **Encefalocel cu localizare occipitală.**

Encefalocelul cu localizare occipitală : această anomalie variază în mărime de la cîţiva cm pînă la mărimea craniului ca atare. Baza de implantare este de obicei îngustă. Leziunile cu bază largă de implantare sînt mai susceptibile de a conţine o masă cerebrală. Această anomalie se asociază frecvent cu hidrocefalie. Nu există o relaţie exactă între forma encefalocelului şi conţinutul său. Pielea poate acoperi adecvat acest sac herniar în care se află dura mater şi creierul ; în aceste cazuri intervenţia se impune de urgenţă. Transluminarea va evidenţia conţinutul sacului iar radiografia craniană va evidenţia diferitele defecte craniene osoase. Tratamentul chirurgical al tuturor encefalocelelor posterioare se impune, dar uneori este destul de dificil sau chiar imposibil de realizat. Deoarece incidenţa hidrocefalilor este mare, în asemenea cazuri copiii vor fi atent supravegheaţi, putînd întîlni tulburări de resorbţie a lichidului cefalorahidian. Cînd diagnosticul s-a stabilit se va face tratament prin deviere (şunt). În alte cazuri un număr de copii vor avea tulburări nervoase specifice după tratarea encefalocelului, în special în formele cu masă cerebrală voluminoasă. Aceste defecte includ cazuri care prezintă cecitate de tip cortical şi tulburări de coordonare de natură cerebeloasă.

Encefalocelele anterioare : nu se întîlnesc în mod comun, ele apărînd în regiunea nazală (fig. 153, 154), în regiunea nazoorbitală sau bazală (fig. 155). Diagnosticul în această formă de anomalie este dificil, în special în acele forme în care leziunea se prelungeşte în cavitatea nazală, putîndu-se interpreta ca un polip ; încercarea de a face o bio-

psie este catastrofală prin evidențierea masei cerebrale, urmată ulterior de o infecție foarte periculoasă intracraniană. Asocierea de alte anomalii cu aceste cazuri este mai rară, iar terapia chirurgicală este mai dificilă. Encefalocelul nazo-frontal se va trata prin craniotomie frontală, cu excizia sau refacerea conținutului cranian, refacerea durei mater și apoi refacerea defectului osos.



Fig. 153 — Encefalocel cu localizare în regiunea nazală.



Fig. 154 — Encefalocel nazal.

În leziunile nazo-orbitale, în care riscul infecției este mai mic, repararea se va face în primul an de viață cu rezultate mai bune.

În cadrul mare al anomaliilor congenitale ale sistemului nervos intră o mulțime de boli și sindroame pe care, din cauza spațiului limitat ne mulțumim doar să le amintim cu titlu informativ. Paralizia cerebrală poate fi clasificată în felul următor :

a. paralizia cerebrală spastică (fig. 156) :
  — hemiplegia spastică ;
  — tetraplegia spastică ;
b. diplegia :
  — spastică ;
  — atonică ;
c. paraplegia spastică :
d. monoplegia și triplegia ;
e. paralizia cerebrală dischinetică ;
  — atetozică ;
  — alte forme ;
f. paralizia cerebrală ataxică ;
g. sindroame mixte.

Paralizia cerebrală este un sindrom neurologic neprogresiv care interesează funcția motorie. Cauza acestui sindrom poate fi genetică sau prin intervenția unor factori de mediu. Dintre factorii de mediu extern sau intern amintim leziuni ale centrului nervos în prima perioadă de gestație prin : tulburări de implantare a oului sau diverse boli ale mamei ; tulburări de nutriție, infecții, toxine, iradiații etc. Această afecțiune este comun asociată cu prematuritatea, care predispune la asfixie și hemoragie cerebrală.

Cam 20—25% din acești copii se nasc cu greutate sub 2500 g. Cel mai comun mecanism în producerea sindromului este asfixia. Icterul nuclear prin hiperbilirubinemie este recunoscut ca o cauză a acestui sindrom, mai ales al tipului paraliziei cerebrale cu caracter atetoid. Anomaliile congenitale se întîlnesc la $^1/_3$ din cazurile autopsiate, iar $^2/_3$ din



Fig. 155 — Encefalocel cu localizare occipitală și nazoorbitală, cu placenta aderentă la acel nivel.

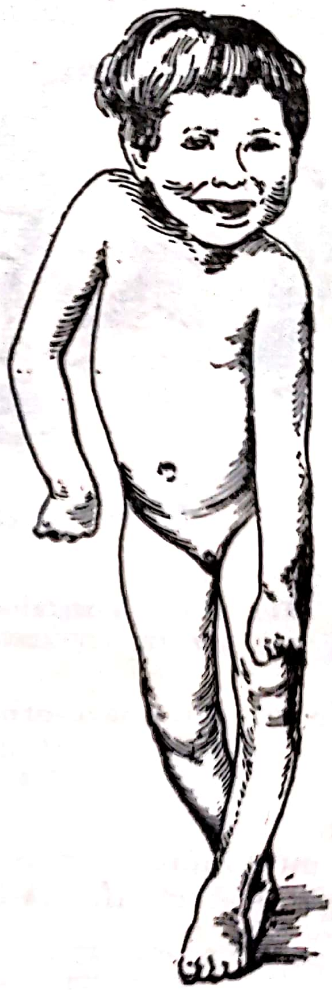


Fig. 156 — Paralizie cerebrală de tip spastic.

cazuri prezintă leziuni corticale și subcorticale degenerative. Frecvența anomaliei arătată de N a n s e n în Danemarca ar fi de 1,3/1 000 nou-născuți vii. Dintre toți pacienții 70% prezintă forma spastică ; 15% forma atetozică ; 5% forma ataxică, iar 10% spastică și atetozică ; hemiplegia în cca 40—45%, diplegia în 30% ; monoplegia și triplegia sînt forme rare.

Bolile degenerative și demielinizante ale sistemului nervos central

Aceste boli se manifestă sub variate forme anatomoclinice. Ele sînt în general boli ereditare și se presupune a fi transmise prin defect enzimatic. Transmiterea pare a fi autosomal recesivă, printr-o singură genă ; sînt cunoscute și cazuri de transmitere x linkată, sau prin transmitere dominantă. Originea genetică a multor boli, așa cum am arătat,

este dovedită dar patogenia în detaliu este pînă în prezent mai puţin cunoscută. Există o grupă de afecţiuni în care eroarea înnăscută de metabolism este clară. Aici încadrăm boli ca : aminoaciduriile, degenerescenţa hepato-lenticulară, degenerescenţa cerebro-maculară, galactozemia, mucopolizaharidozele, leucodistrofia metacromatică. Este cunoscută de asemenea asocierea leziunilor nervoase cu leziuni cutanate, în care o mare parte au un caracter genetic.

Cunoaştem de asemenea că leziunile substanţei nervoase cenuşii se manifestă iniţial prin accese de mioclonii şi evoluează progresiv spre demenţă, iar leziunile substanţei albe se manifestă iniţial prin paralizii spastice. O anchetă familială corectă, un examen corect al părinţilor, al copilului bolnav, biopsia cerebrală, biopsia rectală, examenul histochimic şi electronomicroscopic ne ajută în precizarea diagnosticului.

Dintre leziunile substanţei nervoase cenuşii amintim leziunile în care există o acumulare pasivă a lipidelor în corpul celulelor nervoase, în variate grade şi cu demielinizare secundară. Acumularea lipidelor este explicată prin existenţa unei anomalii enzimatice interesînd depunerea lipidelor. Acest defect enzimatic nu a fost încă pe deplin lămurit în toate bolile cerebrale cu depunere de grăsimi. În general găsim o depunere a sfingolipidelor (ceramide). Într-un alt grup de boli găsim o tulburare a glicerofosfatidelor.

Boala Tay-Sachs, tipul I GM_2 gangliosideroză : există o deficienţă în hexozaminidaze A. În tipul II GM_2 gangliosideroză deficienţa există în hexozaminidaze AB, iar în tipul III GM_2 gangliosideroze defectul este la nivelul hexozaminidazei A.

Boala Gaucher : există un defect enzimatic la nivelul glicolipid-beta-glucozidazei, iar acumularea este de glucocerebrozide. În boala N i e m a n n-P i c k acumularea este de sfingomielină, apare după 6 luni, cu progresiune rapidă, cu deces înainte de vîrsta de 3 ani. Se transmite genetic recesiv. Clinic se manifestă prin hepatosplenomegalie, xantoame tegumentare ; la nivelul maculei oculare se pune în evidenţă o pată roşie. Prezintă semne neurologice ca paralizie spastică, uneori evoluează de la început spre demenţă. La examenul radiologic se pun în evidenţă infiltraţii pulmonare şi demineralizare osoasă.

Boala Fabry : există o depunere de dihexozid şi trihexozid-ceramidaze, care se depun în urma unei deficienţe în trihexozid-beta-galactozidază.

Boala Farber : este o depunere de ceramide şi gangliozide. Etiologia nu este pînă în prezent stabilită clar. În colesteroza cerebrală şi boala H a n d-S c h u l l e r-C h r i s t i a n există o depunere de colesterol. În leucodistrofia metacromatică este o acumulare de sulfatide în urma unei deficienţe de degradare ce rezultă din deficienţa de cerebrozid-sulfataze.

În concluzie, reţinem că în lichidozele generalizate este o acumulare de lipide în corpul celulelor nervoase din substanţa cenuşie. Aici încadrăm aşa cum am arătat mai sus boala G a u c h e r ce se transmite recesiv, rareori dominant, şi debutează după 6 luni, al cărei diagnostic se face prin biopsia măduvei osoase ; boala N i e m a n n-P i c k, boala F a r b e r care are un caracter familial, boala F a b r i, boala H e l l e r care se manifestă prin tulburări de vorbire ce apar la 4—5 ani

apoi o demenţă progresivă sau alte tulburări neurologice. În această boală constatăm creşterea în plasmă a glicolipidelor şi a lipidelor totale. Colesteroza cerebrală şi boala Hans-Schuller-Christian pe care le-am amintit anterior, fac parte tot din aceeaşi grupă.

În ceea ce priveşte depunerea mucopolizaharidelor există descrise 6 sindroame. Dintre acestea amintim :

Boala Hurler (gargoilism). În această afecţiune există o depunere de mucopolizaharide la nivelul sistemului nervos, tegumentelor, rinichilor, splinei, ficatului, inimii şi sistemului osos. În acest caz se pune în evidenţă în urină prezenţa de condroitin sulfat B şi heparitin sulfat. Clinic se constată : prezenţa unei limbi îngroşate, mărirea amigdalelor şi în general a ţesutului adenoid, cu tulburări în vorbire ; cifoscolioză şi reducerea mobilităţii articulare, abdomen destins, hernie ombilicală, hepatosplenomegalie, surditate şi opacitate corneeană, întîrzierea mintală şi scăderea progresivă a capacităţii fizice. Aceşti copii mor de obicei între 10—12 ani, fie prin hidrocefalie, dar mai frecvent prin insuficienţă cardiacă. Boala se transmite autosomal recesiv.

Boala Hunter : este o afecţiune cu transmitere recesivă x linkată. Semnele clinice sînt asemănătoare cu cele din boala Hurler. Surditatea şi modificările corneene lipsesc, însă este prezentă megencefalia ; la nivelul leucocitelor şi fibroblaştilor se găseşte o acumulare anormală de mucopolizaharide.

Boala Sanfilippo : este o boală ce se transmite autosomal recesiv, în urină se excretă heparitinsulfatul. Aceşti copii prezintă întîrziere mintală, interesare a feţei, scheletului şi viscerelor.

Boala Pompe : este o afecţiune prin depunerea excesivă generalizată a glicogenului, asociată cu tulburări nervoase ce evoluează progresiv spre demenţă.

Dintre afecţiunile degenerative ale substanţei nervoase cenuşii în care nu avem depunere de asemenea substanţe amintim :

Boala Alper : se caracterizează printr-o degenerare cerebrală la copii sub un an şi pare a avea un caracter familial. Debutul este cu mioclonii, convulsii, urmate de demenţă, adesea asociată cu orbire şi surditate de tip cortical. Nu sînt rare cazurile în care se întîlneşte şi paralizie spastică.

Encefalopatia necrotizantă (boala Leigh). Se caracterizează printr-o degenerescenţă localizată a substanţei cerebrale, a trunchiului cerebral, a ganglionilor de la bază şi nucleilor subtalamici. Este o afecţiune ce interesează nucleii mai multor nervi cranieni. Debutează în primul an de viaţă adesea în primele 2 luni. Evoluţia este progresivă între 2—3 ani. Poate apare şi mai tîrziu, cînd se întîlnesc tulburări de vorbire, paralizie spastică sau convulsii.

Afecţiunile substanţei cerebrale albe

În această categorie încadrăm următoarele afecţiuni :

Boala Pelizaeus-Mezabacher : este o afecţiune rară cu transmitere recesivă sex linkată. Sînt descrise şi cazuri ce se transmit autosomal

dominant. Constatăm tulburări cerebrale la scurt timp după naştere, cum ar fi nistagmusul aritmic. La copii mai mari găsim prezenţa spasticităţii, atrofie optică, dizartrie, ataxie şi tulburări mintale. Boala evoluează pînă aproape de pubertate, uneori chiar mai mult.

Leucodistrofia metacromatică : este o afecţiune ce se transmite autosomal recesiv prin existenţa unei deficienţe a enzimei arilsulfataza. Se manifestă mai frecvent în jurul vîrstei de 2 ani, prin tulburări în mers, hipotonie, areflexie, uneori progresînd spre paralizie. Uneori se observă atrofie optică, mioclonii şi alte semne de interesare cerebrală.

Boala Krabbe : este o afecţiune ce se transmite autosomal recesiv şi se manifestă clinic la vîrsta de 3—6 luni, cu spasme la nivelul membrelor inferioare, cu retracţia capului, flexia extremităţilor superioare. Boala se termină prin rigiditate decerebrată şi moarte prin paralizie bulbară. În rare cazuri sînt citate supravieţuiri peste 3—4 ani.

Boala Canavan : afecţiune probabil genetică cu transmitere autosomal recesivă. Debutează clinic în prima lună de viaţă, cu tulburări psihomotorii, convulsii. Gîtul devine flasc, apoi progresiv apare diplegia spastică urmată de rigiditate decerebrată ; atrofie optică şi orbire. Frecvent se întîlnesc macrocefali cu lărgirea suturilor craniene datorită edemului cerebral. Aceşti copii mor de obicei între 2—3 ani.

Boala Alexander : este o afecţiune foarte rară, ce se manifestă prin demenţă progresivă cu cvadriplegie spastică, mărirea de volum a craniului, convulsii. Debutul bolii este în copilărie şi decesul apare de obicei în primii doi ani.

Degenerarea ganglionilor bazali

Există un număr de afecţiuni ce duc la degenerarea ganglionilor bazali şi care clinic se manifestă prin tulburări de mişcare (hiperchinezie, bradichinezie şi rigiditate). Dintre acestea amintim :

Parkinsonismul : este o boală juvenilă rară, apare sporadic familial. Clinic găsim tremurături şi rigiditate, ce pot apare în al doilea deceniu de viaţă. Boala evoluează progresiv cu degenerarea nucleilor subcorticali.

Coreea Hutington : această afecţiune se transmite autosomal dominant şi lezează nucleii de la baza cortexului, în special nucleul caudat şi putamen. Semnele clinice sînt bradichinezia, rigiditatea musculară, convulsii şi tulburări mintale. Evoluţia este mai gravă la copii.

Distonia musculară deformantă : este o afecţiune congenitală ce debutează la vîrsta de 5 ani şi progresează încet spre incapacitate locomotorie completă pînă la vîrsta de 8 ani.

Se manifestă cu tulburări de scris, mişcări la nivelul gîtului, trunchiului şi extremităţilor. Frecvent întîlnim grimase faciale. Din punct de vedere patologic sînt interesaţi nucleii subcorticali şi cerebelul.

Boala Hallervorden-Spatz : este o afecţiune ereditară ce se transmite dominant, avînd o evoluţie progresivă spre demenţă, spasticitate şi dischinezie atetozică, stări emoţionale şi atrofie optică.

Boala Wilson (*degenerescența hepatolenticulară*) **:** este o boală ereditară, cu transmitere autosomal recesivă, ce evoluează progresiv spre degenerarea ganglionilor bazali și ciroză hepatică. Se cunoaște că afecțiunea este datorită unei dismetabolii constînd în scăderea în plasmă a ceruloplasminei și creșterea ceruloplasminei fără cupru cu creșterea excreției acestuia în urină. Un semn caracteristic al bolii este inelul Kayser-Fleischier datorită depunerii cuprului în membrana oculară Descemet. Debutul acestei afecțiuni este în deceniul al 2-lea. Se notează semne neurologice și de insuficiență hepatică.

Tremurul esențial familial : este o afecțiune ce pare a se transmite dominant, avînd un caracter familial. Pacienții prezintă un tremurat ritmic și fin la mîini și degete, ce se accentuează la eforturi fizice și emoții.

Degenerescența cerebrală : această afecțiune este rară în copilărie. Apare de obicei după adolescență, are un caracter uneori familial. Clinic se manifestă prin disartrie urmată de ataxie cerebrală.

Degenerescența spinocerebrală (ataxia Friedrich) : este o afecțiune ce se transmite și dominant și recesiv. Repartizarea după sexe pare a fi egală. Debutul bolii este în medie între 10—20 ani. Evoluția nu depășește în multe cazuri 25 de ani. Manifestările clinice constau în : ataxie, disartrie, nistagmus, pierderea sensibilității, tulburări de reflexe, deformații musculare și scheletice. Primul semn este ataxia membrelor inferioare, ce progresează la trunchi, membrele superioare, cap și gît. Vorbirea devine neregulată și respirația necoordonată. Există o slăbire musculară generalizată. În unele cazuri familiale există încă de la începutul afecțiunii atrofia neuronului motor inferior.

Distribuția atrofiei este distală, similară ca cea din boala Charcot-Marie-Tooth. Reflexele tendinoase sînt absente la membrele inferioare, mai tîrziu dispar și de la membrele superioare. Semnul Babinski este prezent, atrofia optică se întîlnește în 10% din cazuri, deformațiile musculare și scheletice în special cifoscolioza sînt comune. Mai există și alte variante ale acestui sindrom cum ar fi : sindromul Roussy-Levy.

Un alt sindrom întîlnit este *ataxia spinocerebrală congenitală* (Marinescu-Sjögren sau Garland Moorhouse), care este o afecțiune ereditară cu transmitere recesivă și asociată cu cataractă, întîrziere mintală. Un alt sindrom este paraplegia spastică familială, caracterizată prin spasticitate la nivelul membrelor inferioare, hiperreflexie și semnul Babinski prezent.

Sindromul Bassen-Kornzweig este o afecțiune cu transmitere recesivă asociată cu deficiență în beta-lipoproteine. Se caracterizează clinic prin semne cerebrale și dorinale împreună cu degenerescență retiniană și retinită pigmentară.

Leziunile degenerative ale măduvei spinării și trunchiului cerebral

Atrofia spinală infantilă progresivă : este o afecțiune fatală, cu transmitere autosomal recesivă. Semnele apar imediat după naștere, uneori mai tîrziu, pînă la un an. Se constată o atrofie și slăbire dato-

rită lezării neuronului motor inferior, semne ce apar la nivelul umerilor, trunchiului, gîtului și pelvisului. Hipotonia și slăbirea musculară progresează spre atrofie și paralizie. Areflexia este prezentă. Nu sînt constatate tulburări senzoriale sau ataxie cerebrală.

Sindromul Kugelberg-Welander este considerat ca o afecțiune eredofamilială juvenilă, caracterizată prin atrofie musculară. Se transmite recesiv, frecvent apare familial.

Boala Fazio-Londes : este o boală familială rară ce evoluează cu atrofie progresivă și în care nucleii motori ai nervilor cranieni sînt des afectați.

Afecțiuni degenerative ale nervilor cranieni și periferici

Atrofia optică Leber. Este o afecțiune eredodegenerativă, ce se transmite recesiv sex linkată dar poate apărea ocazional și autosomal recesiv sau dominant. Se poate manifesta începînd de la 5 ani. Pubertatea este un moment ce duce la scăderea vederii, care constituie un semn caracteristic. În unele cazuri întîlnim spasticitate, întîrziere mintală, ataxie și în rare cazuri orbire.

Boala Charcot-Marie-Tooth este o boală familială, băieții fiind mai afectați decît fetele : debutul este după 6 ani. Clinic constatăm o atrofie simetrică a picioarelor, iar mai tîrziu atrofia musculară a mîinilor și antebrațelor. Mușchii proximali nu sînt afectați. Reflexul ahilian este absent, restul reflexelor prezente.

— Nevrita interstițială hipertrofică (Déjerine-Sottas) : este caracterizată printr-o palpare evidentă a nervilor periferici. Afectarea este de obicei asimetrică și afectează un singur nerv, cum ar fi de exemplu nervul median, cauzînd sindromul de tunel carpian.

— Sindromul Refsum : este o afecțiune ce se transmite autosomal recesiv. Principalele semne prin care se manifestă sînt : polinevrite cronice simetrice, ataxie și alte semne cerebrale, ca retinită pigmentară, uneori pierderea auzului și mirosului. Putem întîlni displazie epifizară, cu modificări ale oaselor metacarpiene și metatarsiene. Ihtioza este frecvent întîlnită ; la fel și creșterea proteinelor în lichidul cefalorahidian.

Sindroame neurocutanate

Boala Bourneville-Pringle : este o afecțiune ce se transmite autosomal dominant. Sindromul se caracterizează prin convulsii, deficiență mintală, adenoame sebacee, cu puncte de calcifiere intracraniene, în special în jurul ventriculilor. Leziunile cutanate caracteristice sînt nevii fibroangiomatoși. Aceștia se întîlnesc mai frecvent la vîrsta de 4—5 ani. Localizarea leziunii este la nivelul feței, nasului, regiunii malare, dar pot apărea și pe frunte, gît și trunchi. Se întîlnesc variate leziuni reti-

niene, multiple fibroadenoame la nivelul rinichilor, rabdomiom la nivelul inimii și a mioame la nivelul uterului și vaginului.

Diagnosticul se stabilește pe baza acceselor convulsive, a deficienței mintale și a adenomului sebaceu.

Neurofibromatoza (boala von Recklinghausen) : este o afecțiune ce se transmite autosomal dominant. Se caracterizează prin consistența neurofibroamelor periferice, spinale, la nivelul nervilor cranieni, meningioame și glioame la nivelul măduvei spinării și creierului, aspectul tegumentelor fiind acela al cafelei cu lapte și prezența unor tumori ale țesutului subcutanat. La nivelul nervilor periferici, măduvei spinării, nervilor cranieni și creierului, putem întîlni următoarele modificări patologice : neurofibroame, neurom plexiform, neurofibrom intradural, siringomielie, tumori ependimare, gliom al nervului optic, neurom acustic, convulsii, tumori cerebrale, deficiență mintală. La nivelul oaselor putem întîlni : scolioză, pseudartroze, defect al peretelui orbital postero-superior cu exoftalmie unilaterală pulsatilă, tulburări în dezvoltarea oaselor și macrocefalie.

Putem găsi și alte anomalii, ca spina bifida, anomalii vertebrale parțiale, anomalii costale. În stabilirea diagnosticului un rol important îl are examenul radiologic. Această afecțiune trebuie diferențiată de o serie de sindroame, cum ar fi sindromul Wyburn-Mason sau sindromul Van Bogaerdt-Divry, care constau din o combinație de angioame meningeale cu demență, tulburări convulsive, simptoame motorii, piramidale și extrapiramidale și cu multiple teleangiectazii.

Ataxia teleangiectazică (Louis-Bar) care este o boală cu transmitere recesivă și care se manifestă prin ataxie progresivă și teleangiectazie oculo-cutanată.

Mai pot veni în discuție sindroame cum ar fi : Klippel-Trenaunay, sindromul Rud, sindromul Sjogren-Lattson, sindromul Bloch-Sulzberger care este o afecțiune cu caracter familial și boala Darier.

Malformaţiile congenitale ale aparatului cardio-vascular

Dezvoltarea aparatului cardio-vascular

Sîngele şi aparatul cardio-vascular derivă din mezoblast. Remarcăm faptul că primele elemente sanguine şi vasculare apar în aria extraembrionară în mezenchimul ce tapetează vezicula ombilicală (săptămîna a 3-a). Această reţea vasculară extraembrionară se racordează la circulaţia intraembrionară care apare mai tîrziu (săptămîna a 4-a).

Aparatul circulator suferă numeroase remanieri, care pot fi înglobate în trei stadii de dezvoltare : stadiul vitelin (fig. 157) (embrionul se hrăneşte din rezervele pe care le are), stadiul placentar (fig. 158) şi stadiul neonatal (fig. 159).

Dezvoltarea cordului se face pe seama mezoblastului care va forma mugurele cardiac situat înaintea membranei faringiene (fig. 160). Din acest mugure derivă două tuburi endocardice simetrice care vor fuziona în sens cranio-caudal, vor suferi procese de creştere, rotaţie şi septare care se vor finaliza în edificarea cordului definitiv (fig. 161, 162).

Este cunoscut că dispozitivul circulator primitiv intra-embrionar la om apare la sfîrşitul săptămînii a 3-a de viaţă intrauterină, îndată

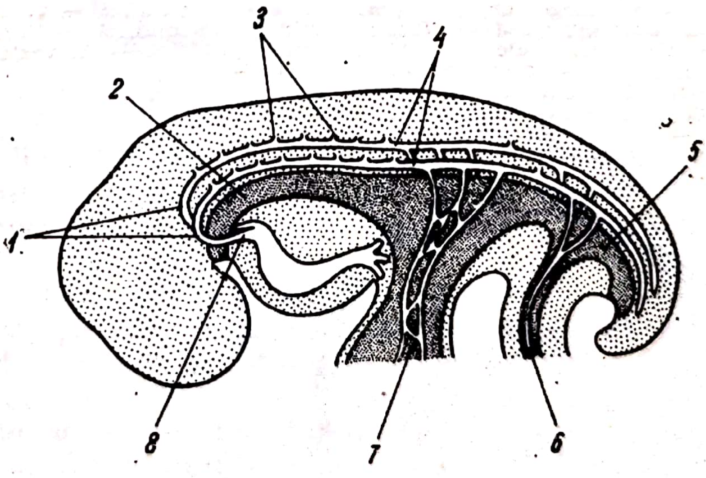


Fig. 157 — Schema circulaţiei arteriale la un embrion de 3 săptămîni :
1 — arcul aortic drept şi stîng ; 2 — intestinul anterior ; 3 — artere intersegmentare ; 4 — aorta dorsală ; 5 — intestinul posterior ; 6 — a. ombilicală ; 7 — a. vitelină ; 8 — aorta ventrală stîngă (după J. Langman).

ce reţeaua vasculară a sacului vitelin a atins un anumit nivel de dezvoltare. Primele elemente constitutive ale viitorului dispozitiv circulator intraembrionar sînt semnalate la extremitatea cefalică a tinerei formaţii embrionare sub forma unei aglomerări de elemente particulare

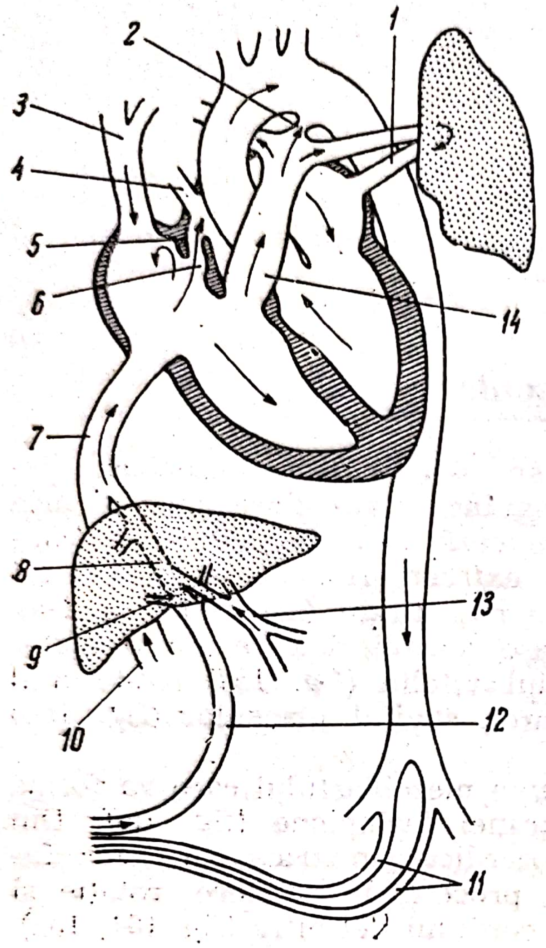


Fig. 158 — Circulația fetală (după J. Langman).

1 — Vena pulmonară. 2 — Canal arterial. 3 — Vena cavă superioară. 4 — Vena pulmonară. 5 — Crista dividens. 6 — Foramen ovale. 7 — Vena cavă inferioară. 8 — Canalul Arentius. 9 — Sfincterul canalului venos ; 10 — Vena cavă inferioară. 11 — A. ombilicală. 12 — v. ombilicală. 13 — v. portă. 14 — A. pulmonară.

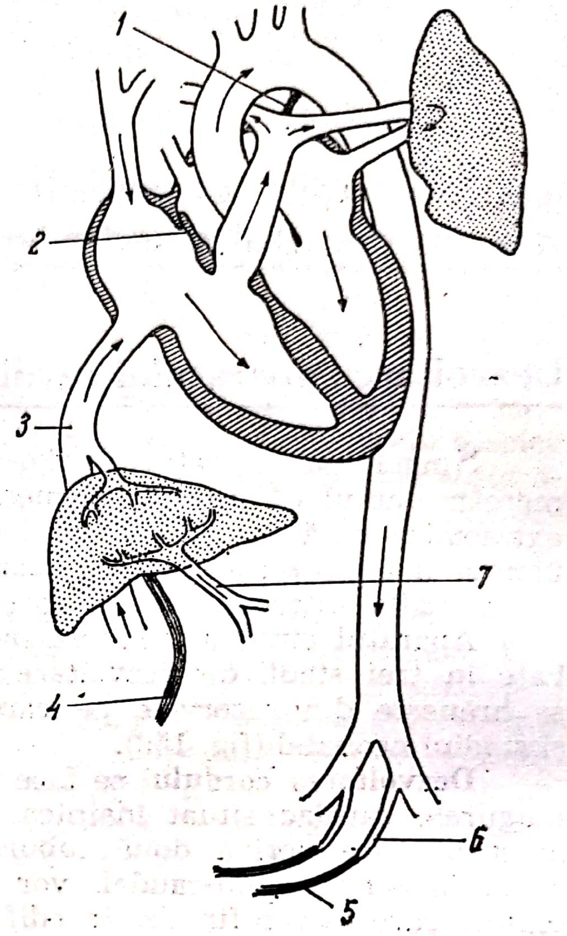


Fig. 159 — Circulația neonatală (după J. Langman).

1 — Ligamentul arterial. 2 — Foramen ovale obturat. 3 — v. cavă inferioară. 4 — Ligamentul rotund. 5 — Ligamentul ombilico-vezical lateral. 6 — A. vezicală superioară. 7 — Vena portă.

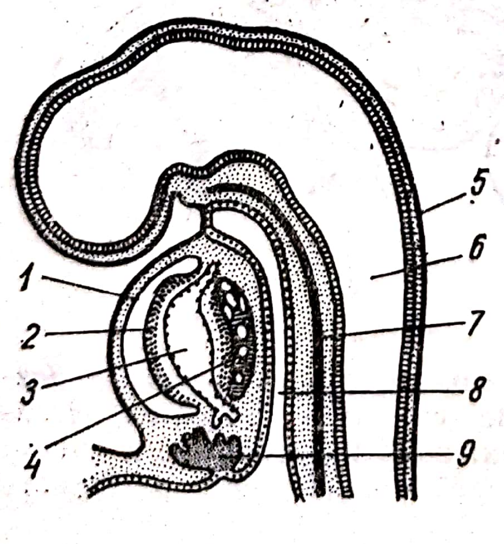


Fig. 160 — Evoluția mugurelui cardiac la embrionul de 2 mm (după J. Langman).

1 — Cavitatea pericardică. 2 — Tunica mio-epicardică. 3 — Tub cardiac endocardic. 4 — Mezocardul dorsal. 5 — Ectoblast. 6 — Tub neural. 7 — Coarda dorsală. 8 — Intestinul anterior. 9 — Ficatul.

denumite celule cardiace sau celule vasculare ce sînt de natură mezoblastică și care se înșiruie pe traseul viitoarelor tuburi endocardice și a vaselor sanguine. Apoi ele se depun sub forma a 2 îngrămădiri alungite numite plăcile cardiace, din care prin modificări complexe, se

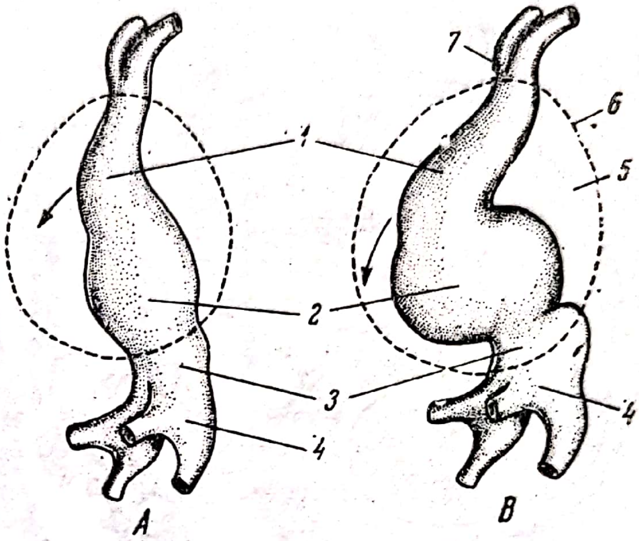


Fig. 161 — Dezvoltarea tubului cardiac.

A — Stadiu de 8 somite. B — 11 somite. 1 — Bulbul arterial. 2 — Ventriculul. 3 — Atriul. 4 — Sinusul venos. 5 — Aorta ventrală. 6 — Pericardul. 7 — Cavitatea pericardică.

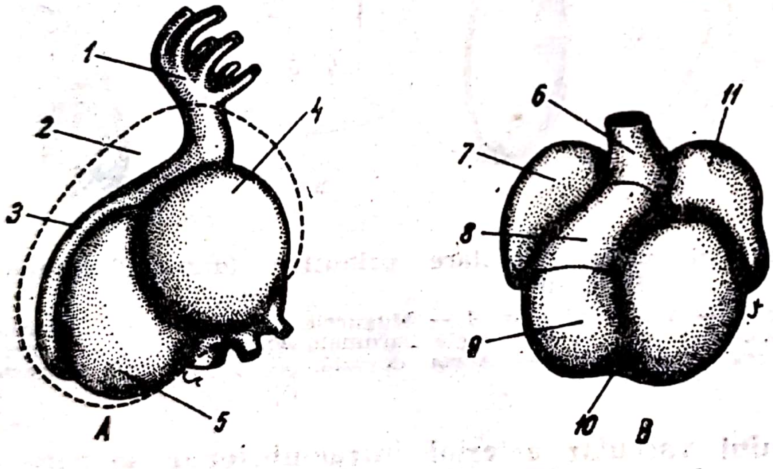


Fig. 162 — Aspectul cordului la un embrion de 5 mm.

1 — Aorta ventrală. 2 — Cavitatea pericardică. 3 — Bulbul. 4 — Ventriculul sting. 5 — Urechiușa stîngă. 6 — Trunchiul arterial. 7 — Urechiușa dreaptă. 8 — Conul arterial. 9 — Porțiunea trabeculară a ventriculului drept. 10 — Șanțul interventricular. 11 — Urechiușa stîngă.

ajunge la tuburile endocardice. Fiecare tub endocardic se continuă cu un vas arterial. La extremitatea caudală a fiecărui tub endocardic se varsă o venă vitelină. Acest dispozitiv circulator primitiv constituie circulația primară vitelină (fig. 163).

Constituirea tubului cardiac unic este urmarea naturală a mișcării de îndoire în sens transversal pe care o suferă formațiunea embrionară pînă atunci plană (fig. 164, 165). Transformările exterioare ale inimii primitive sînt produsul evoluției tubului endocardic unic. Deplasările pe care le suferă diferitele segmente ale tubului cardiac sînt foarte complexe, și descrierea lor ar depăși mult cadrul acestui capitol. La un embrion de om primele semne ale împărțirii definitive a inimii se evidențiază la sfîrșitul săptămînii a 3-a și începutul săptămînii a 4-a de viață intrauterină. La început se face compartimentarea atriilor, apoi ale ventriculilor, procesul septării cordului făcîndu-se concomitent cu mișcările tubului cardiac (fig. 166, 167 și 167 bis).

Concomitent cu dezvoltarea definitivă a inimii se dezvoltă rețeaua circulatorie definitivă (fig. 168). Dintre vasele sanguine ale dispozitivului circulator primitiv, unele vor dispare, altele vor persista și vor lua o mare dezvoltare, iar acolo unde va fi nevoie vor apare vase noi.

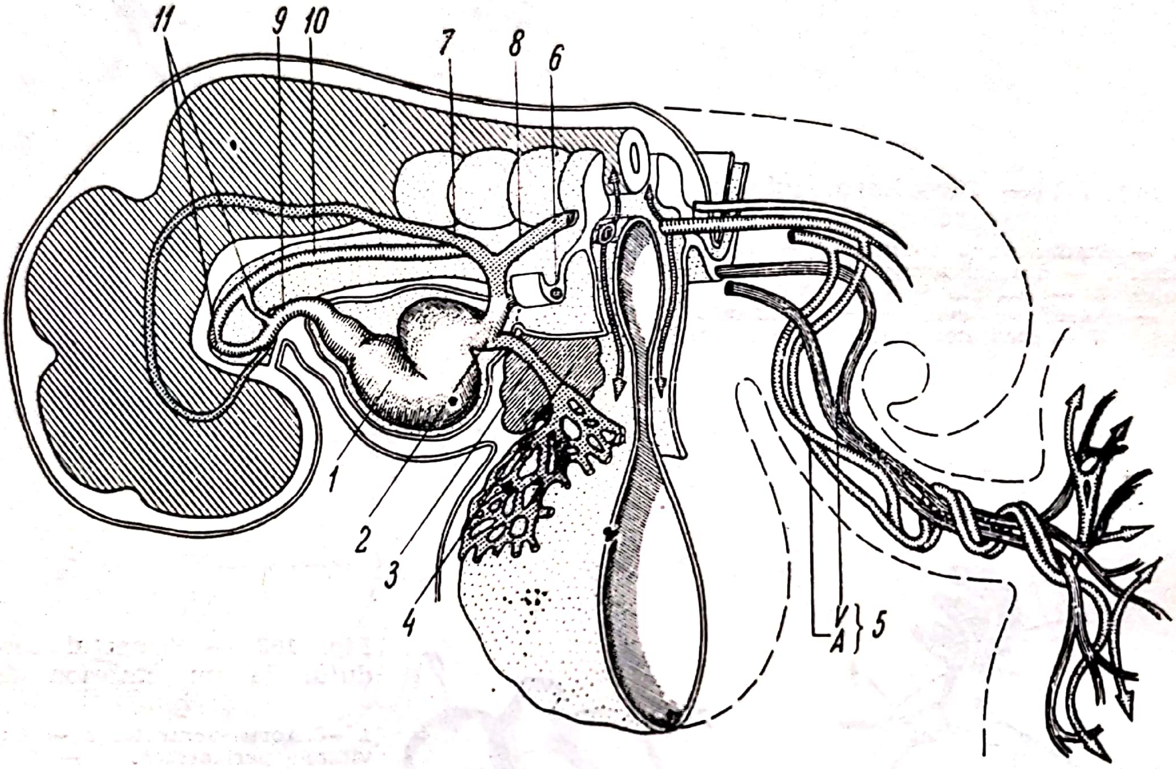


Fig. 163 — Aspectul general al rețelei vasculare primitive (după Tuchman-Duplesis).

1 — Inima. *2* — Canalul Cuvier. *3* — Venele viteline. *4* — Mugurele hepatic. *5* — Arterele și venele ombilicale. *6* — Venele ombilicale. *7* — Venele cardinale anterioare. *8* — Venele cardinale posterioare. *9* — Aorta ventrală. *10* — Aorta dorsală. *11* — Arcurile aortice.

Dezvoltarea sistemului vascular arterial intraembrionar se caracterizează prin apariția inițială a aortelor primitive dreaptă și stîngă, sub forma unei prelungiri a tubului endocardic pe fața ventrală a intestinului anterior, care se continuă în mezoblastul primului arc branhial, iar apoi iau o direcție caudală constituind aortele dorsale.

Fiecare aortă dorsală emite ramuri colaterale : artere intersegmentare pentru pereții corpului embrionului, artere viteline, destinate vezicului viteline, artere ombilicale destinate placentei. Segmentele ventrale ale celor două aorte primitive fuzionează formînd aorta unică. Ulterior, pe măsură ce se formează arcurile branhiale, din aortele ventrale spre aortele dorsale se vor forma șase perechi de artere, respectiv arcurile aortice din care vor deriva ulterior trunchiul brahiocefalic drept, artera subclavie stîngă, artera carotidă stîngă, ligamentul arterial, crosa aortei și alte formațiuni vasculare. Segmentele dorsale ale celor două aorte se diferențiază în alte formațiuni vasculare definitive (fig. 169). Din

arterele viteline va deriva la adult trunchiul celiac, arterele mezenterice superioară și inferioară care vor iriga organele diferențiate din intestinul primitiv anterior, mijlociu și posterior.

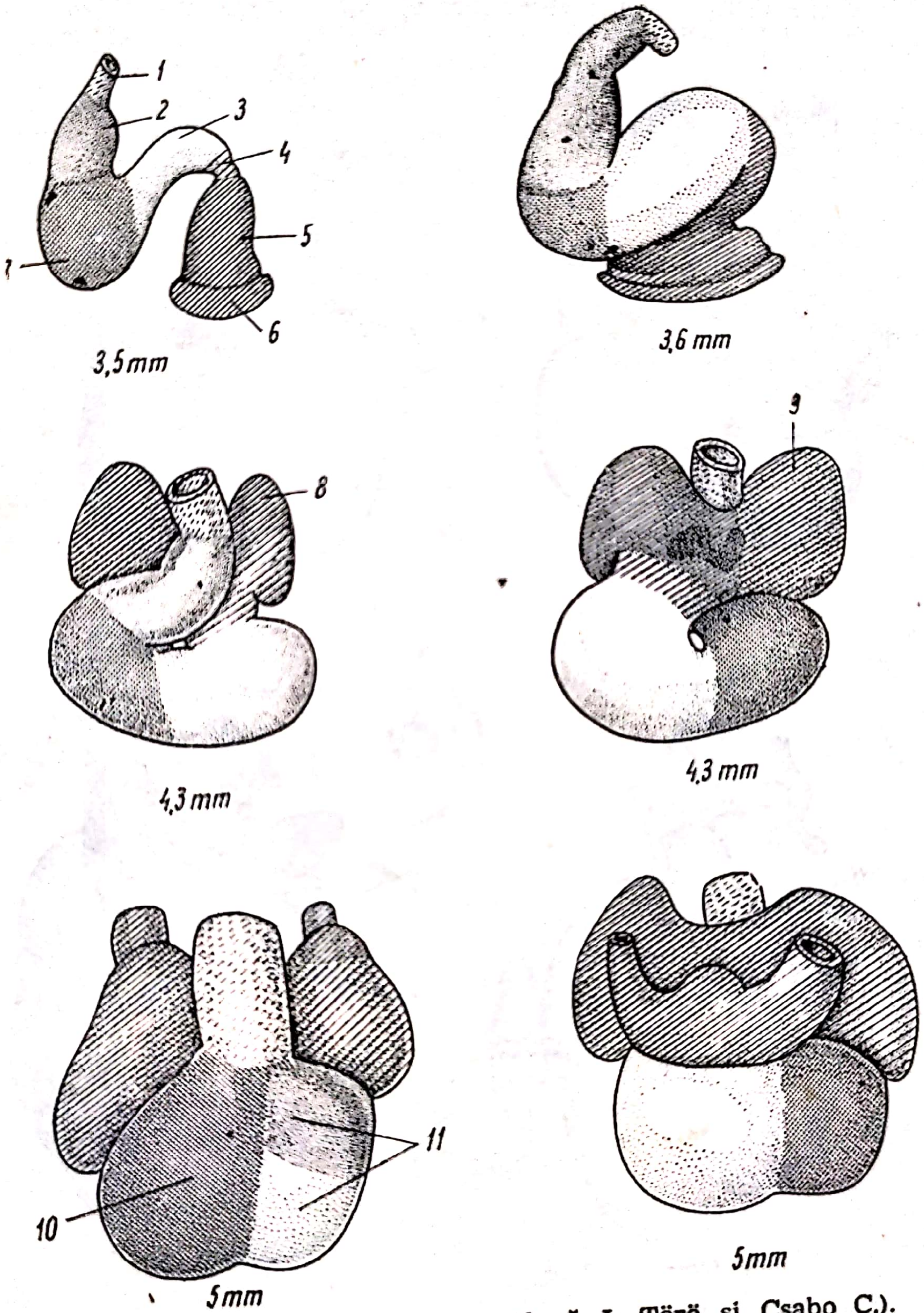


Fig. 164 — Dezvoltarea inimii (după I. Törö și Csabo C.).
1 — Mușchiul arterial. 2 — Bulbul arterial. 3 — Preampula. 4 — Șanțul ventriculo-bulbar. 5 — Atriul comun. 6 — Sinusul venos. 7 — Metampula. 8 — Urechiușa dreaptă. 9 — Atriul drept. 10 — Ventriculul stîng. 11 — Ventriculul drept.

Din arterele ombilicale se vor edifica la adult arterele iliace interne, vezicale superioare și ligamentele ombilico-vezicale laterale. Anomaliile vasculare cele mai frecvente sînt : persistența canalului arte-

rial, coarctaţia de aortă, duplicaţia crosei aortei, anomalii ale trunchiului brahiocefalic drept şi ale arterelor subclavie şi carotidă stîngă.

Sistemul venos embrionar se caracterizează prin trei perechi de vene : *a)* venele viteline (omfaloenterice) care drenează către cord sîn-

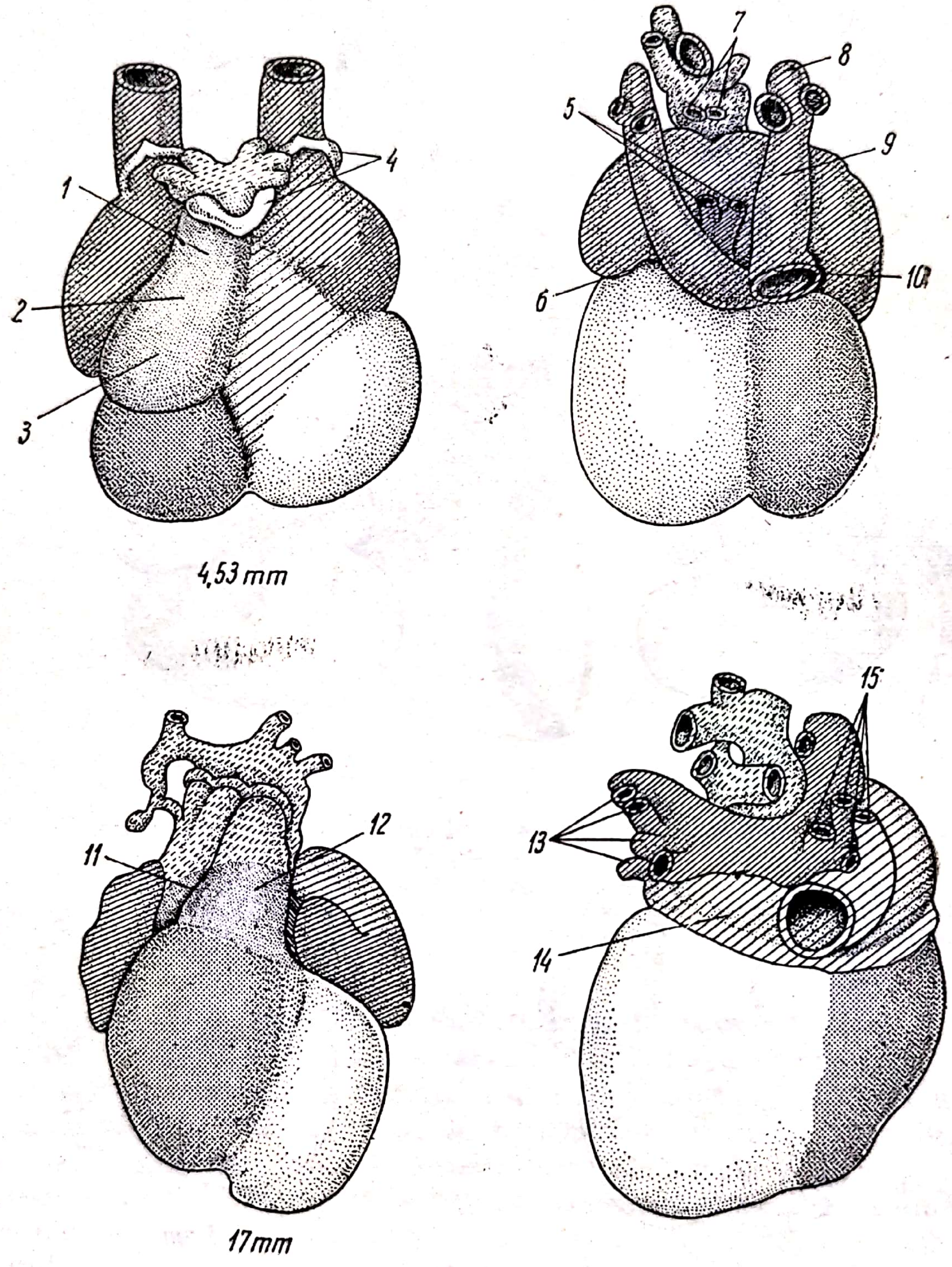


Fig. 165 — Dezvoltarea cordului (după Törö şi Csabo).

1 — Bulbul distal. 2 — Bulbul mijlociu. 3 — Bulbul proximal. 4 — Pericardul. 5 — Venele pulmonare. 6 — Sinusul venos (rest.). 7 — Arterele pulmonare. 8 — V. cavă superioară. 9 — Rest din sinusul venos. 10 — V. cavă inferioară. 11 — Porţiunea din bulbul arterial transformată în aortă. 12 — Porţiunea din bulbul arterial transformată în *a.* pulmonară. 13 — Venele pulmonare stîngi. 14 — Vena oblică atriosinusală. 15 — Venele pulmonare drepte.

gele de la vezicula vitelină ; *b)* venele ombilicale care îşi au originea în vilozităţile coriale şi aduc embrionului sînge oxigenat ; *c)* venele cardinale care drenează sîngele venos intraembrionar (fig. 170).

Din venele viteline se edifică în rețeaua sanguină definitivă doar vena mezenterică superioară și porțiunea suprahepatică a venei cave inferioare. Venele ombilicale după naștere se obliterează. Venele cardinale care inițial în viața embrionară, au o dispoziție simetrică în timpul perioadei de dezvoltare embrionară suferă modificări : se dez-

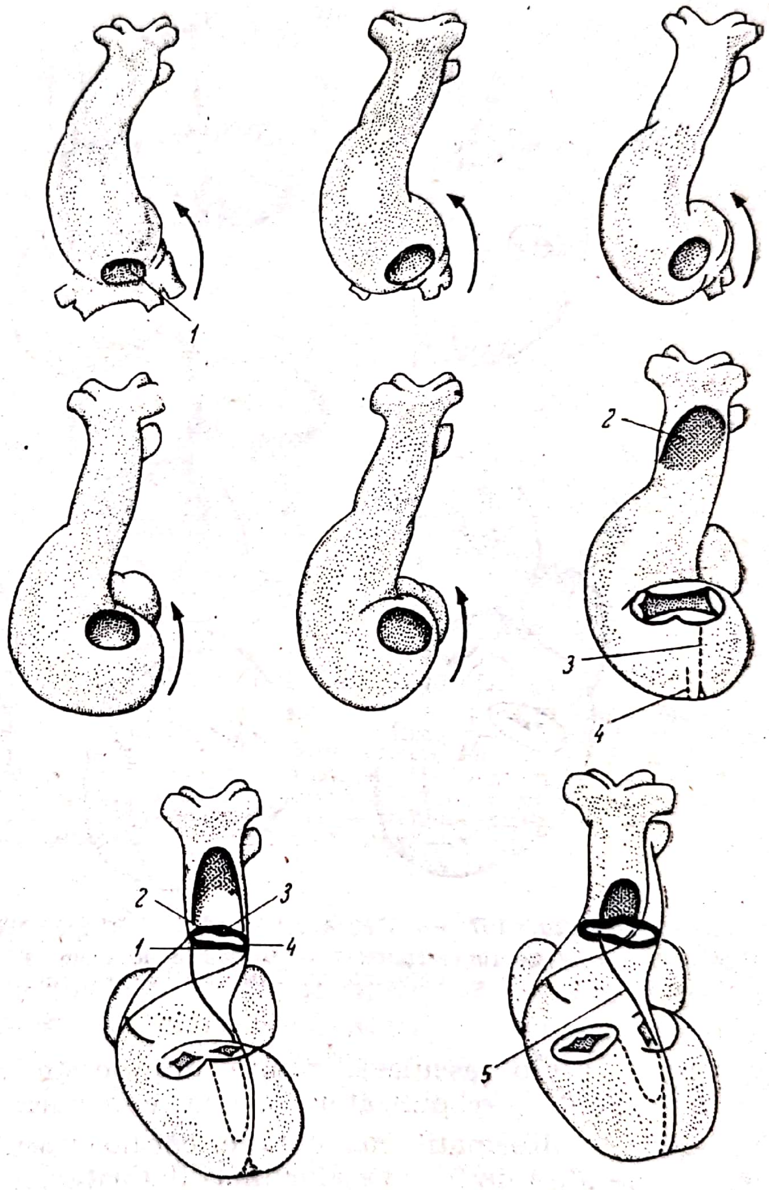


Fig. 166 — Septarea cordului

1 — Foramen interventriculare. *2* — Septum. *3* — Septul interventricular primitiv. *4* — Septul interventricular secund. *5* — Septul bulbar.

voltă rețeaua de partea dreaptă în timp ce rețeaua din partea stîngă diminuă drenînd în dreapta prin intermediul anastomozelor transversale. Se edifică astfel venele cavă inferioară și superioară, venele azigos și venele pulmonare (fig. 171).

Anomaliile mai frecvente ale sistemului venos sînt : vena cavă inferioară dublă, agenezia porțiunii hepatice a venei cave inferioare,

vena cavă superioară stîngă, vena cavă superioară dublă, malformații diferite ale venelor pulmonare. Cunoașterea anomaliilor congenitale ale aparatului cardiovascular este o necesitate pentru fiecare medic, deoarece ele sînt destul de frecvente și datorită dezvoltării tehnicii în

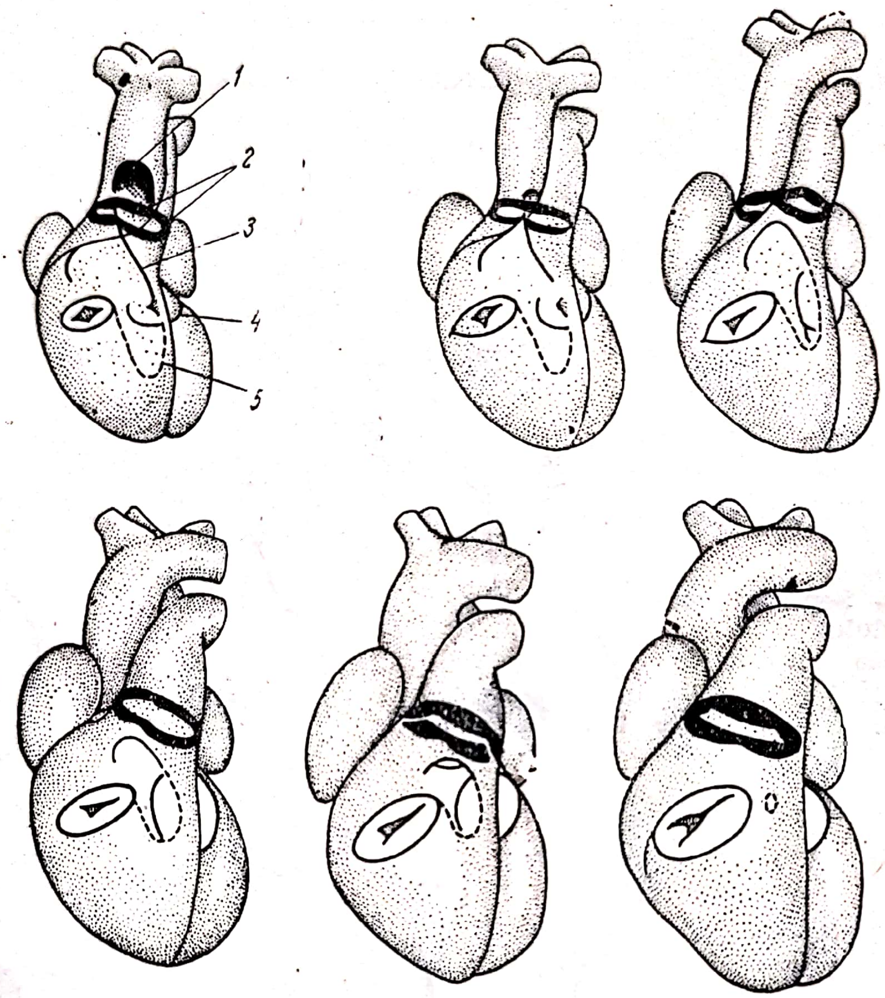


Fig. 167 — Septarea cordului (după Törö și Csabo)
1 — Septum trunci. *2* — Bulbul endocardic. *3* — Septul bulbar. *4* — Valvulele venoase. *5* — Septul interventricular.

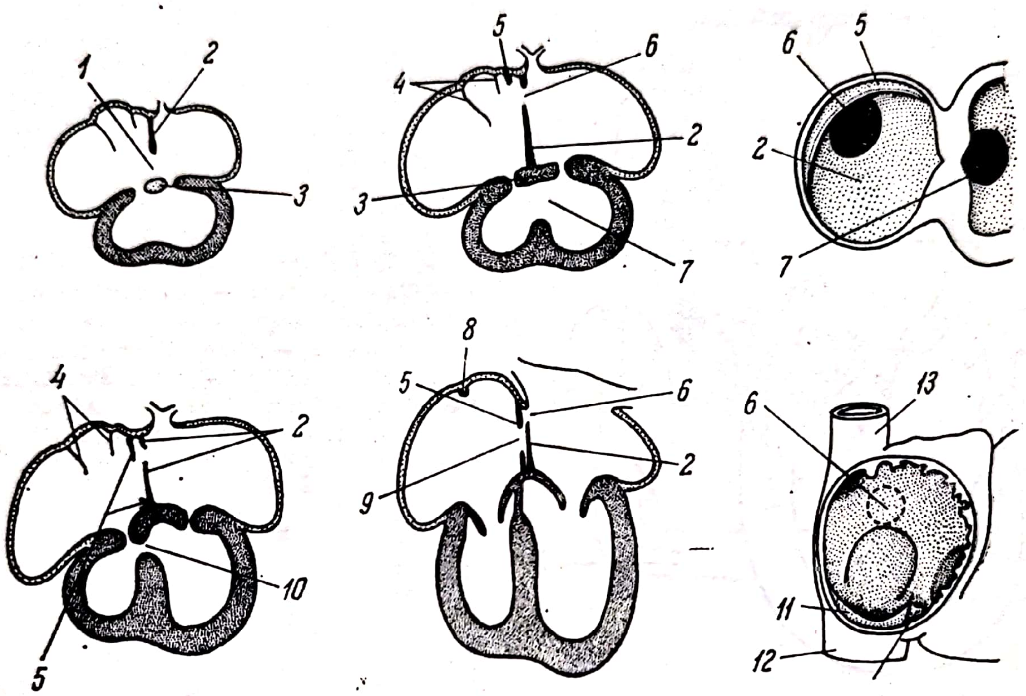
chirurgia cardio-vasculară, multe din aceste anomalii beneficiază de un tratament corespunzător pentru corectarea lor.

Prin malformații congenitale cardio-vasculare înțelegem anomalii structurale ale inimii și vaselor mari datorită unei dezvoltări insuficiente, sau datorită opririi în dezvoltare sau a unor boli din timpul vieții fetale.

Frecvența reală a acestor anomalii cardiace este destul de greu de apreciat deoarece statisticile existente sînt întocmite pe baze foarte diferite, mai ales pe studii clinice sau anatomice.

În privința incidenței acestor malformații sînt statistici care dau o frecvență de 1—2% în clinicile unde se internează afecțiuni cardiace, la toate vîrstele. În general se admite că această frecvență este

mai mare în copilărie. Alte statistici arată că aproximativ 0,3—0,6% din nou-născuţii vii prezintă la naştere malformaţii cardiace apreciabile. O parte din aceste anomalii nu permit decît o supravieţuire de cîteva săptămîni sau luni : frecvenţa lor scade rapid pe măsura înaintării în vîrstă, locul lor fiind preluat de cardiopatiile dobîndite. În mica



Fif. 167 bis — Schema septării cordului (după J. Langman).
A — Embrion de 30 zile. *B* — Embrion de 33 zile. *C* — Embrion de 33 zile văzut de partea dreaptă. *D* —Embrion de 37 zile. *E* — Nou-născut. *F* — Aspectul feţei drepte a septului interatrial la nou-născut. *1* — ostium primum. *2* — septum primum. *3* — mugurele endocardic. *4* — valvulele venoase. *5* — septum secundum. *6* — ostium secundum. *7* — foramen interventriculare. *8* — crista terminalis. *9* — foramen ovale. *10* — foramen interventriculare. *11* — valvula Eustachio. *12* — vena cavă inferioară. *13* — vena cavă superioară.

copilărie şi pînă la 5 ani în cadrul bolilor de inimă predomină anomaliile congenitale, cunoscîndu-se faptul că reumatismul este o raritate în această perioadă. În perioada de adult se apreciază că frecvenţa lor ar fi între 0,5—1%. Importanţa cunoaşterii acestor anomalii reiese şi din faptul că de exemplu în S.U.A. la aproximativ 4 250 000 naşteri pe an există aproximativ 25 000 cazuri cu malformaţii cardiace.

Geneza malformaţiilor cardio-vasculare este legată de anumite momente din formarea sistemului arterial venos sau a inimii.

Din datele de embrio- şi fetogeneză ale aparatului cardio-vascular rezultă că se poate ca în diferitele momente ale edificării produsului de concepţie să intervină anumiţi factori cu acţiune teratogenă, care în funcţie de etapa de dezvoltare să determine forme anatomo-clinice variate de malformaţii.

Stabilirea cauzei tulburării sau opririi dezvoltării embrionare a inimii şi a vaselor mari este în majoritatea cazurilor foarte greu de stabilit. Este evidentă uneori la cazurile care prezintă malformaţii aso-

ciate şi a căror natură ereditară este dovedită. Putem da ca exemplu sindromul Down la care găsim asociate defecte septale atriale. Un alt exemplu este sindromul Turner la care se asociază: coarctaţia aortică, defecte septale atriale sau stenoza pulmonară. Uneori găsim anomalii cardiace datorită tulburărilor genelor, cum ar fi în unele

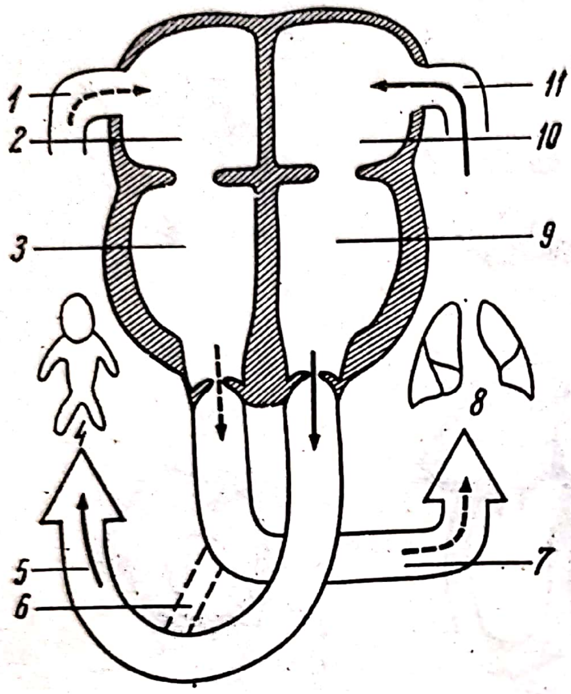


Fig. 168 — Circulaţia normală
1 — Vena cavă. 2 — Atriul drept. 3 — Ventriculul drept. 4 — Marea circulaţie. 5 — Aorta. 6 — Canalul arterial. 7 — Artera pulmonară. 8 — Mica circulaţie. 9 — Ventriculul stîng. 10 — Atriul stîng. 11 — Vena pulmonară.

mucopolizaharidoze (sindromul Hurler, sindromul Hunter, sindromul Marfan), la care întîlnim anomalii valvulare, septale şi vasculare. Rolul eredităţii îl putem dovedi în unele cazuri prin prezenţa anomaliilor cardiace la gemeni sau la mai mulţi membri ai aceleiaşi familii. Putem afirma însă că pînă în prezent rolul eredităţii în malformaţiile congenitale cardiace este dovedit într-un număr redus de cazuri. Un rol important în producerea anomaliilor cardiace par să-l aibă factorii de mediu extern, care influenţează microclimatul embrionar. Este dovedit de către Gregg şi Swan rolul pe care îl are rubeola în producerea malformaţiilor cardio-vasculare, cînd acţionează în primele săptămîni de gestaţie (primul trimestru) unde găsim prezente anomalii cum ar fi: cataracta şi anomaliile cardiace. Aceşti autori accentuează şi asupra rolului altor virusuri ce ar putea cauza diverse anomalii cardiace, dacă acţionează în perioada critică a dezvoltării embrionare. Prin experienţe pe animale s-a dovedit că anomaliile cardio-vasculare pot apărea şi în prezenţa unor carenţe de factori alimentari, vitaminele avînd un rol deosebit. Trebuie să ţinem cont în schimb şi de acţiunea teratogenă a unor medicamente cum ar fi: thalidomida, emetiralul, tranchilizantele, iar din experienţa noastră am constatat că hemoragiile în primele săptămîni ale gestaţiei pot produce anumite anomalii congenitale inclusiv anomalii cardiovasculare.

Este bine să reţinem că majoritatea anomaliilor cardiovasculare se produc în săptămînile 5—8 de gestaţie, în urma acţiunii noxelor

teratogene ce produc tulburări în torsionarea bulbului, formarea defectuoasă a septurilor și tulburări de dezvoltare a vaselor mari și a valvulelor. Gravitatea formei malformației cardiace congenitale depinde de precocitatea acțiunii agentului teratogen. Apariția combinată frecventă a unor anomalii cardiace se datorește dezvoltării defectuoase a

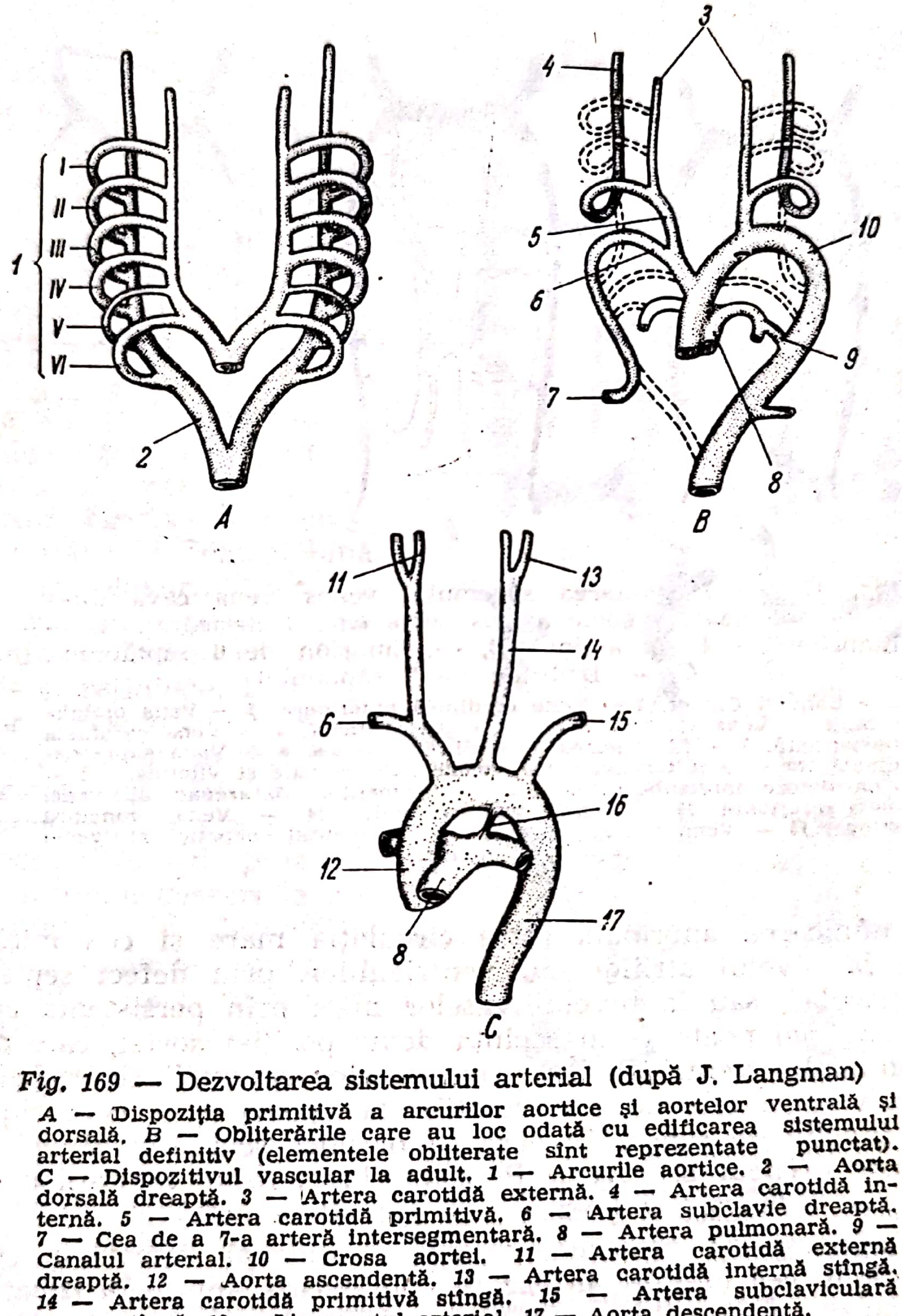


Fig. 169 — Dezvoltarea sistemului arterial (după J. Langman)

A — Dispoziția primitivă a arcurilor aortice și aortelor ventrală și dorsală. *B* — Obliterările care au loc odată cu edificarea sistemului arterial definitiv (elementele obliterate sînt reprezentate punctat). *C* — Dispozitivul vascular la adult. *1* — Arcurile aortice. *2* — Aorta dorsală dreaptă. *3* — Artera carotidă externă. *4* — Artera carotidă internă. *5* — Artera carotidă primitivă. *6* — Artera subclavie dreaptă. *7* — Cea de a 7-a arteră intersegmentară. *8* — Artera pulmonară. *9* — Canalul arterial. *10* — Crosa aortei. *11* — Artera carotidă externă dreaptă. *12* — Aorta ascendentă. *13* — Artera carotidă internă stîngă. *14* — Artera carotidă primitivă stîngă. *15* — Artera subclaviculară stîngă. *16* — Ligamentul arterial. *17* — Aorta descendentă.

2 părți cardiace diferite dar juxtapuse anatomic ; de exemplu : defectele septale ventriculare sînt asociate cu dextropoziția aortei și stenoză pulmonară. Unele malformații pot fi izolate în mod deosebit cînd factorii teratogeni împiedică dezvoltarea într-un stadiu mai tardiv cum

ar fi : persistenţa canalului arterial sau comunicarea interatrială de tip *ostium secundum*.

Existenţa obstacolului circulator, reprezentat de stenozele vaselor mari ca artera pulmonară şi aortă constituie un baraj în circulaţia sanguină.

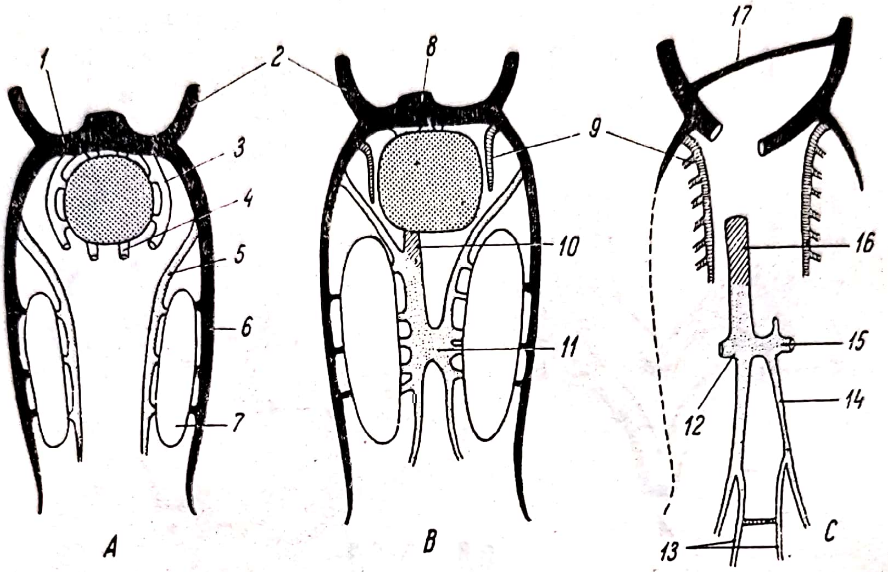


Fig. 170 — Dezvoltarea sistemului venos (vena cavă inferioară, venele azigos, vena cavă superioară). *A.* — Embrion de 4 săptămîni ; *B.* — Embrion de 6 săptămîni : *C.* — Embrion de 7 săptămîni.

1 — Canalul Cuvier. *2* — Vena cardinală anterioară. *3* — Vena ombilicală. *4* — Vena vitelină. *5* — Vena subcardinală. *6* — Vena cardinală posterioară. *7* — Mezonefros. *8* — Sinusul venos. *9* — Vena supracordinală. *10* — Anastomoza între venele subcordinale şi viteline. *11* — Anastomoze intersubcordinale. *12* — Segmentul pararenal al venei cave inferioare. *13* — Venele sacrocordinale. *14* — Vena gonadică stîngă. *15* — Vena renală stîngă. *16* — Segmentul hepatic al venei cave inferioare.

Comunicarea anormală între circulaţia mare şi cea mică poate avea loc la nivelul atriilor sau ventriculilor, prin defect septal atrial sau ventricular, sau la nivelul vaselor mari prin persistenţa canalului arterial sau mai poate fi consecinţa dextropoziţiei aortei, care primeşte sînge din ambii ventriculi. În urma acestor anomalii se realizează un scurtcircuit între cele două circulaţii, care poate avea consecinţe diferite, în funcţie de sensul în care se produce scurgerea sîngelui de la stînga spre dreapta şi invers. Prezenţa hipertrofiei cavităţilor cardiace se datoreşte tulburărilor prezente în hemodinamică.

Se cunoaşte că presiunea sanguină este mai ridicată în circulaţia mare decît în cea mică şi, în caz de comunicare anormală izolată interatrială sau de persistenţa canalului arterial, determină un scurtcircuit de la stînga la dreapta (circuit arterio-venos), care nu are consecinţe hemodinamice deosebite. În schimb, dacă pătrunde sîngele venos în circulaţia mare (scurtcircuit veno-arterial) deci de la dreapta la stînga, în aceste cazuri vom întîlni tulburări hemodinamice. Pentru a exista acest scurtcircuit este necesar ca presiunea din ventriculul drept să depă-

şească presiunea din circulaţia mare. Aceasta presupune existenţa unui factor care să se opună evacuării normale a ventriculului drept, întîlnită des în stenoza pulmonară. În aceste cazuri malformaţiile congenitale cardiace sînt complexe ; cianoza este un simptom comun ca rezultat al creşterii cantităţi de hemoglobină redusă peste 5 g/100 ml sînge. Cianoza apare de la naştere sau la scurt timp după aceea şi este prezentă în tot cursul evoluţiei bolii, în cazul în care sîngele venos se amestecă cu cel arterial prin scurtcircuit veno-arterial şi numai dacă proporţia de sînge venos derivat este destul de mare, aproximativ 38% din debitul cardiac.

Un alt semn des întîlnit este poliglobulia care apare ca o reacţie de compensare şi care accentuează cianoza prin creşterea cantităţii de hemoglobină şi staza în plexurile venoase subpapilare din tegument. Ea poate cauza tromboze vasculare cerebrale şi retiniene. Prezenţa degetelor hipocratice (beţe de toboşar) apar tot în legătură cu deficienţa saturării în oxigen a sîngelui, cu stază capilară consecutivă. În prezenţa cianozei întîlnim deseori la copii o întîrziere a dezvoltării somatice şi psihice, ajungînd pînă la infantilism accentuat. În cazul acestor anomalii, complicaţiile infecţioase sînt mai frecvente, în special cele pulmonare, datorită scăderii rezistenţei.

Simptomatologia clinică este foarte variabilă, în funcţie de gradul şi complexitatea malformaţiilor. În unele forme semnele clinice lipsesc. În alte cazuri ele apar în primele zile ale vieţii. Simptomul cel mai comun este dispneea, ce apare la efort, uneori în paroxisme

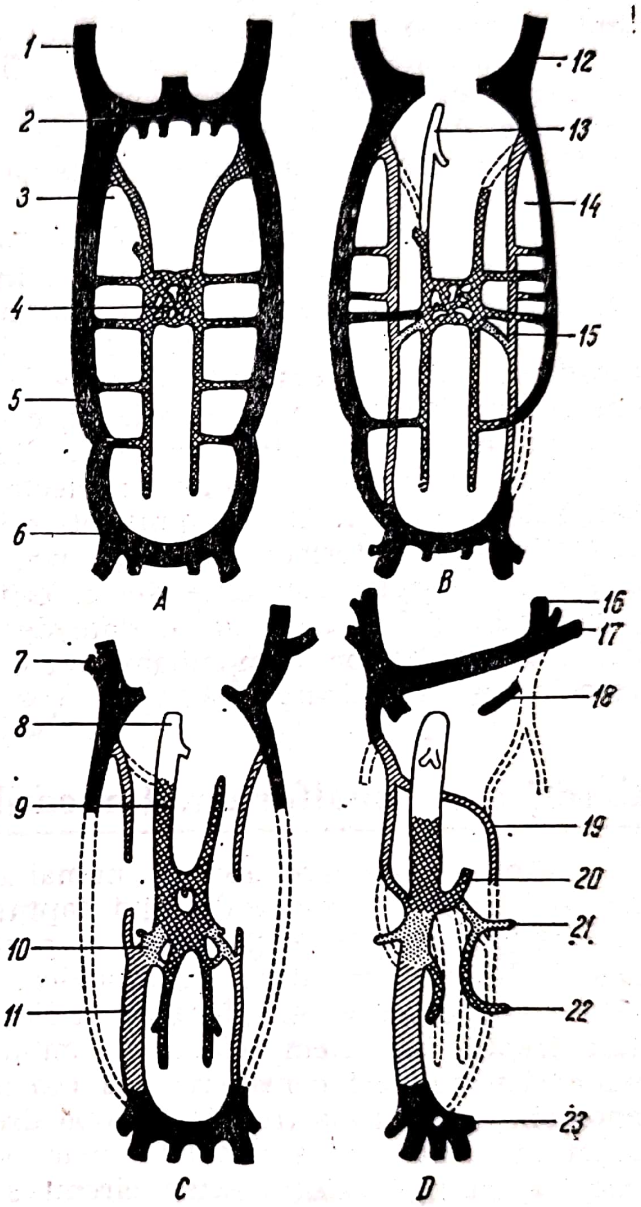


Fig. 171 — Studiile de dezvoltare ale venelor cardinale (după McClare şi Butler)

1 — V. cardinală anterioară. *2* — Sinusul venos. *3* — V. subcardinală. *4* — Anastomoza intersubcardinală. *5* — V. cardinală posterioară. *6* — Porţiunea hepatică cardinală. *7* — V. subclavic. *8* — Porţiunea hepatică a v. cave sup. *9* — Porţiunea prerenală. *10* — Porţiunea renală. *11* — V. supracardinală (porţiunea postrenală). *12* — V. cardinală comună. 13 — V. hepatică comună. 14 — V. supracardinală. *15* — Anastomoza subcardino-supracardinală. *16* — V. jugulară internă. *17* — V. subclavic. stîngă. *18* — Vena oblică a atriului stîng. *19* — V. hemiazigos. *20* — V. suprarenală stîngă. *21* — V. renală stîngă. *22* — V. spermatică stîngă. *23* — V. iliacă internă.

cu accentuarea concomitentă a cianozei. Ea poate apare în urma unei congestii pulmonare iar în cardiopatiile cianogene are origine centrală datorită hipoxemiei, hipercapniei şi acidozei. Nu rareori întîlnim prezentă şi tusea.

În malformaţiile cardiovasculare însoţite de cianoză, copiii adoptă după efort o anumită poziţie caracteristică, ghemuită pe vine cu toracele lipit de coapse şi bărbia pe genunchi. Tot în aceste cazuri întîlnim prezenţa simptomelor cerebrale cum ar fi : cefalee, ameţeli, lipotimii, mai rar convulsii, delir, paralizii sau comă, uneori tromboze, hemoragii cerebrale etc. Aceşti copii sînt expuşi unui mare număr de complicaţii cum ar fi : endocardita bacteriană, embolia paradoxală, tuberculoza pulmonară, ruptura aortei sau a unui vas cerebral, abcesul cerebral. Decesele în aceste cazuri se produc de obicei în urma insuficienţei cardio-circulatorii, a unei complicaţii cerebrale, prin tromboză vasculară, endocardită bacteriană sau printr-o boală intercurentă. Pot apare chiar decese subite.

Examenul fizic al acestor bolnavi este sărac în simptome, în alte cazuri se pune în evidenţă cianoza, hipocratismul digital, sufluri care pot fi semnificative prin localizare, caracter, freamătul însoţitor, modificări tensionale. Pentru stabilirea diagnosticului o importanţă deosebită au : examenul radiologic ; electrocardiografia, care pune în evidenţă devieri axiale QRS semnificative în hipertrofia ventriculară dreaptă sau stîngă ; cateterismul cardiac, prin care se înregistrează presiunea şi dozarea gazelor sanguine din diferite compartimente ale circulaţiei ; angiocardiografia, care aduce date decisive pentru diagnostic şi precizarea consecinţelor hemodinamice ale malformaţiilor, necesare pentru corectarea lor chirurgicală.

Clasificarea malformaţiilor cardiovasculare

Sînt autori care acceptă numai o clasificare anatomică, căreia îi dau o importanţă mare datorită faptului că precizează indicaţia intervenţiei chirurgicale. Alţi autori fac o clasificare fiziopatologică, insistînd asupra tulburărilor de hemodinamică. Noi ne asociem părerii majorităţii autorilor care consideră că în clasificarea anomaliilor cardio-vasculare trebuie să ţinem seama de ambii factori. În scopul unei cît mai bune sistematizări considerăm că cea mai practică clasificare a acestor anomalii congenitale trebuie să aibă drept criteriu existenţa sau absenţa scurt-circuitului între circulaţia mare şi cea mică. În al doilea rînd, în cazul existenţei acestui scurt circuit se va ţine seama de direcţia lui. Se va mai ţine seama şi de grupul malformaţiilor cu cianoză sau fără cianoză. Nu vom neglija nici existenţa anomaliilor cardio-vasculare simple sau complexe.

Ţinînd seama de aceste elemente, cardiopatiile cardiovasculare congenitale pot fi clasificate astfel :

I. Anomalii cardiovasculare congenitale fără legătură între sistemul arterial şi venos (fără scurt-circuit, fără cianoză)

1. stenoza istmului aortei (coarctaţia aortei)
2. stenoza pulmonară izolată
3. stenoza aortică

4. alte anomalii ale aortei
5. dilatația arterei pulmonare
6. anomalii coronariene
7. dextrocardie
8. hipertrofia cardiacă congenitală esențială
9. ectopatia cardiacă.

II. Malformații cardiovasculare congenitale cu scurt circuit stînga-dreapta (arterio-venos fără cianoză)

1. defectul septal ventricular (boala Roger)
2. defectul septal atrial
3. persistența canalului arterial
4. vărsarea anormală a venelor pulmonare.

III. Malformații cardio-vasculare congenitale, cu scurt circuit dreapta-stînga (veno-arterial) (grupul malformațiilor cianogene și complexe) (fig. 172, 173)

1. tetrada Fallot
2. triada Fallot

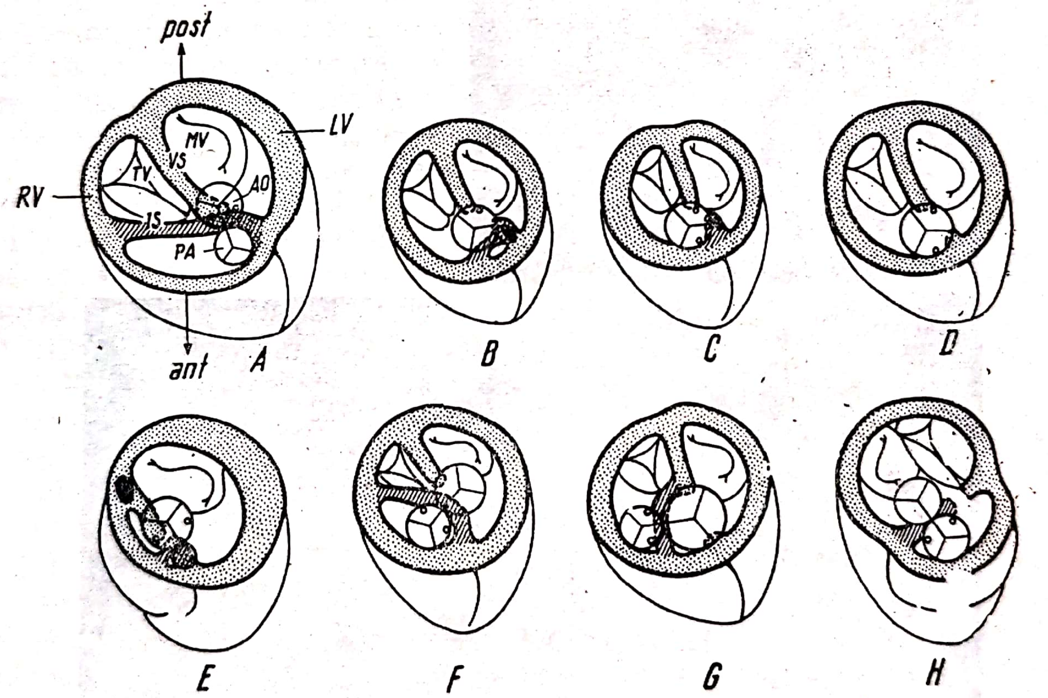


Fig. 172 — Malformațiile cianogene congenitale cardiace și mai frécvente (după H. Barnett).

A — Inima normală. B — Tetralogie Fallot cu stenoză pulmonară moderată. C — Tetralogie Fallot cu atrezie pulmonară. D — Trunchi arterial comun. E — Atrezie tricuspidă. F — Transpoziție complexă a marilor artere. G — Dextropoziția aortei. H — Ventriculul unic. *Ant.* = anterior. *Post* = posterior. *V.D.* = ventricul drept. *V. inf.* = infundibulul ventriculului drept. *V.S.* = ventriculul stîng. *P.A.* = valva arterei pulmonare. *A.O.* = valvulă aortică. *Tr.* = valvă tricuspidă. *M.V.* = valvă mitrală. *V.S.* = sept. ventricular. *I.S.* = sept. infundibular.

3. complexul Eisenmerger
4. boala Ebstein
5. transpoziția vaselor mari
6. persistența trunchiului arterial comun
7. canalul atrio-ventricular comun
8. cavități tri- și biloculare

9. sindromul Taussig-Bing
10. atrezia tricuspidiană sau ventriculul drept nefuncţional
11. anomalii ale venelor mari

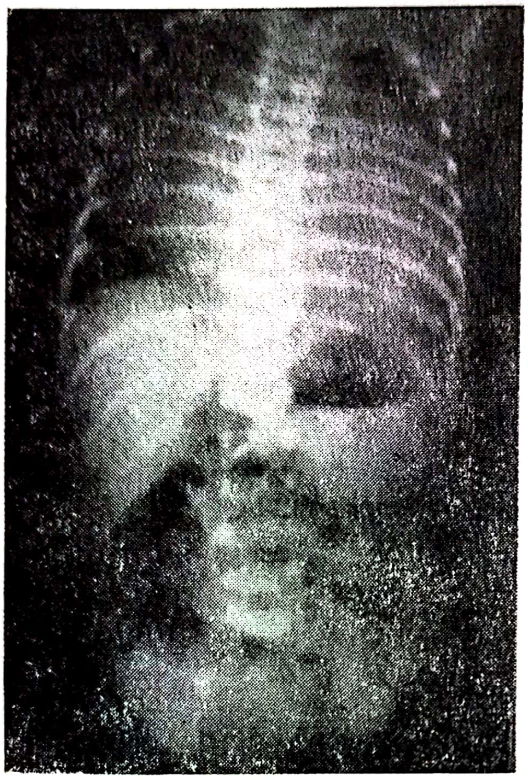
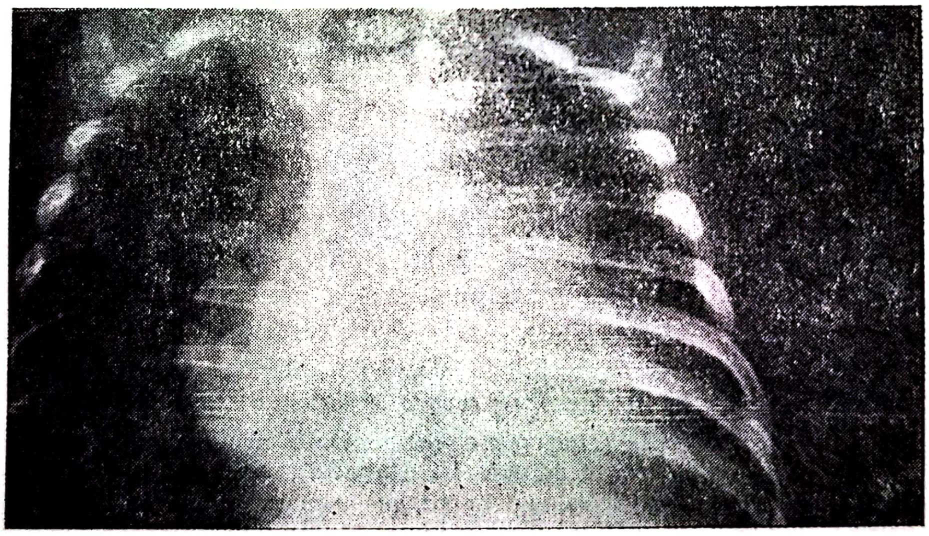


Fig. 173 — Malformaţie cardiacă congenitală cu cianoză

a — Comunicare interventriculară cu cardiomegalie. *b* — Circulaţie interventriculară cu stenoză aortică (aspectul radiologic).

a *b*



În continuare vom reda cîteva din cele mai importante anomalii cardio-vasculare congenitale.

I. Cardiopatii congenitale simple fără legătură între sistemul arterial şi venos

1. **Coarctaţia aortei** (stenoza istmului aortei). Această anomalie constă în stenoza istmului aortic situat între emergenţa arterei subclaviculare stîngi şi inserţia ligamentului arterial, deci la unirea crosei

cu aorta descendentă. Această zonă, care corespunde joncţiunii arcului al 4-lea aortic cu aorta dorsală stîngă, este de calibru redus şi în mod normal se consideră stenoză reducerea cu o treime a calibrului acestei porţiuni faţă de cel al aortei supra- şi subiacente. Frecvenţa este de 14% din numărul total al malformaţiilor cardio-vasculare, şi este de 5 ori mai mare la sexul masculin decît la cel feminin. Există autori care dau o frecvenţă mai mare, datorită probabil includerii unor stenoze reduse, fără manifestare clinică. Poate fi asociată cu persistenţă canalului arterial (fig. 174).

În mod normal, distingem două tipuri de coarctaţie aortică: tipul infantil, care se găseşte la copiii mici, mai rară, caracterizată printr-o stenoză mai extinsă, prin persistenţa canalului arterial care irigă în mare măsură aorta descendentă, ca şi la făt, asociată des cu malformaţii cianogene care duc frecvent la deces fetal. Clinic, nou-născutul prezintă o coloraţie cianotică a tegumentelor, îndeosebi la nivelul părţii inferioare a corpului. Pulsul radial este puternic şi contrastează cu pulsul femural, care este slab sau poate lipsi. În aceste cazuri decesul survine în primele zile.

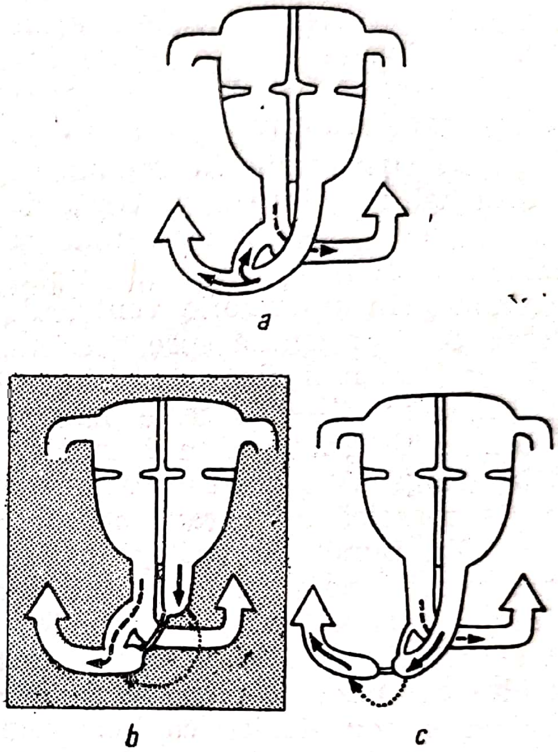


Fig. 174 — Anomaliile arteriale

a — Persistenţa canalului arterial. b — Coarctaţia de aortă situată deasupra canalului arterial. c — Coarctaţia de aortă situată sub canalul arterial.

În cazul stenozei de tip adult, în care manifestările clinice apar după vîrsta de 10 ani, copilul se dezvoltă inegal, partea superioară a corpului fiind mai dezvoltată în comparaţie cu membrele inferioare care rămîn subţiri, acuză cefalee, slăbiciune în membrele inferioare, tegumentele sînt cianotice şi reci. Este caracteristică discordanţa între pulsul puternic cu tensiunea arterială mărită la nivelul membrelor superioare şi pulsul abia perceptibil sau absent, cu tensiunea arterială mai scăzută, la membrele inferioare. Această stenoză de tip adult este de obicei izolată, avînd o întindere mai mică, în formă de ceas de nisip, situată în dreptul ligamentului arterial sau sub el. Circulaţia colaterală este bine dezvoltată, cianoza lipseşte, bolnavii atingînd adesea vîrsta adultă. Aorta poate fi dilatată deasupra stenozei şi dedesubtul ei. Ventriculul stîng este hipertrofiat în toate cazurile. Se întîlnesc anevrisme miliare ale arterelor cerebrale mici.

Apariţia acestei anomalii la adult pare a fi explicată prin existenţa unui viciu de obliterare a canalului arterial. Dar este cu mult mai posibil ca ambele tipuri să rezulte în urma unei tulburări a dezvoltării embrionare sau opririi în dezvoltare a arcului al 4-lea aortic stîng. Nu se exclude cu certitudine existenţa circulaţiei colaterale, chiar din

timpul vieţii fetale. Din punct de vedere fiziopatologic irigaţia extremităţii cefalice şi a membrelor superioare este normală sau chiar mărită, ceea ce explică semnele amintite anterior, în schimb pentru irigarea părţii inferioare a trunchiului şi membrelor inferioare mai ales în tipul adult, există o bogată circulaţie colaterală ; pornind de la ambele subclaviculare, ocolind obstacolul mai ales pe calea mamarei interne, a reţelei periscapulare şi celei periferice, circulînd în sens invers prin arterele intercostale sîngele ajunge la aorta toracică. Mamara internă deviază sîngele şi spre artera epigastrică, arterele lombare şi iliaca externă. Aceste vase anastomotice sînt mult dilatate, iar intercostalele erodează marginea inferioară a coastelor.

La auscultaţie în regiunea precordială se aude un suflu sistolic precordial mai intens la bază, dar perceptibil şi interscapulo-vertebral în stînga ; el este mezosistolic sau mai intens la sfîrşitul sistolei sau chiar prelungit în diastolă. Radiologic imaginea cardio-aortică este caracterizată prin hipertrofie ventriculară stîngă, prin dilatarea aortei ascendente care proemină spre dreapta. Tot radiologic se evidenţiază eroziunile costale, mai ales la nivelul arcurilor posterioare ale coastelor 3—10 şi îndeosebi 3—6. Aceste leziuni devin evidente după 10—12 ani. Electrocardiograma este normală, uneori poate arăta o deviere axială QRS stînga. Angiocardiografia ventriculară stîngă dar mai adesea aortografia toracică retrogradă stabilesc gradul şi extinderea stenozei.

Din punct de vedere evolutiv şi prognostic coarctaţia aortei este în general bine suportată, fiind citate cazuri de supravieţuiri peste 80 de ani. În general însă, prognosticul este rezervat, media de viaţă fiind între 35—40 ani. În afara insuficienţei cardio-circulatorii pot interveni şi alte complicaţii, cum ar fi : ruptura aortei după efort, suprainfecţii, accidente neurologice ca hemoragia cerebrală sau subarahnoidiană prin ruptura unui anevrism cerebral miliar.

Tratamentul este chirurgical, prin rezecţia stenozei şi restabilirea continuităţii aortei, prin anastomoză termino-terminală. Dacă stenoza este lungă, se pot folosi şi grefe. Indicaţia operatorie se face în toate cazurile în care starea generală este bună, totuşi se indică numai dacă valorile tensionale sînt peste 180 mmHg şi hipertrofia ventriculară stîngă este evidentă. Vîrsta optimă pentru intervenţie este variabilă, între 7—20 ani, iar mortalitatea postoperatorie este sub 5%.

2. **Stenoza pulmonară izolată.** Această anomalie a arterei pulmonare izolate este destul de des întîlnită, constituind un obstacol la evacuarea sîngelui din ventriculul drept. Ea este de asemenea des întîlnită şi cu alte anomalii cardio-vasculare. Ca frecvenţă reprezintă cam 10—12% din cardiopatiile congenitale. Anomalia arterei pulmonare izolate este cel mai frecvent o stenoză valvulară, ce rezultă din fuzionarea conică a sigmoidelor, persistînd doar un orificiu central de 2—4 mm diametru sau din îngustarea inelului pulmonar. Stenoza infundibulară membranoasă sau fibro-musculară este rară în forma izolată. Ventriculul drept este hipertrofiat. În această anomalie există o tulburare de hemodinamică datorită creşterii presiunii în ventriculul drept, ce duce la formarea unui gradient de presiune la nivelul stenozei, presiunea în artera pulmonară fiind scăzută sau normală. Datorită hipertrofiei ventriculare drepte, debitul cardiac se menţine mult timp normal.

Principalele manifestări clinice ale anomaliei sînt : dispneea, fatigabilitatea, dureri toracice şi sincope la efort, infecţii pulmonare frecvente, mai ales tuberculoza. Insuficienţa inimii drepte este principala cauză de deces după 30 de ani. Dintre semnele fizice amintim : suflul sistolic intens, de tonalitate ridicată, în spaţiul 2 intercostal stîng, cu iradiere spre gît şi spate, care se poate chiar palpa. Dedublarea zgomotului al doilea pronunţată cu creştere în inspiraţie. Radiologic este caracteristică proeminenţa marcată cu pulsaţii ample ale arcului arterei pulmonare, corespunzînd dilataţiei poststenotice, diminuarea pulsaţiilor ramurilor principale şi cîmpuri pulmonare clare. Uneori se constată semne de hipertrofie ventriculară dreaptă. Electrocardiograma evidenţiază deviere axială dreaptă. Angiocardiografia dreaptă vizualizează stenoza valvulară sau infundibulară. Cateterismul cardiac evidenţiază hipertensiunea ventriculară dreaptă şi hipotensiunea pulmonară sistolică relativă şi gradientul de presiune sistolic mult crescut.

Tratamentul este chirurgical şi se indică atunci cînd există semne clinice evidente, cînd hipertensiunea ventriculară dreaptă depăşeşte 75 mmHg, vîrsta cea mai indicată fiind între 2—20 ani. Intervenţia constă în lărgirea stenozei cu incizia valvulei sau incizia şi rezecţia infundibulului. Se execută prin procedeul deschis cu circulaţie extracorporală.

Există şi alte malformaţii valvulare congenitale cum ar fi : valvula aortică bicuspidă, stenoza aortică, insuficienţa aortică bicuspidă, stenoza aortică, insuficienţa aortică, stenoza mitrală, stenoza tricuspidiană, anomalii ce survin în combinaţie cu alte malformaţii. Ele survin rar izolat, întîlnindu-se mai frecvent în viaţa adultă şi avînd la bază, în majoritatea cazurilor, alte cauze.

3. **Anomalii de dezvoltare a aortei.** Anomaliile aortei sînt în general rare. Redăm cîteva tipuri :

— Crosă aortică dublă ce constă din persistenţa celor 2 arcuri aortice drept şi stîng, care duce la formarea unui inel vascular în jurul esofagului şi traheei.

— Arcul aortic drept, cu întreruperea celui stîng, deci crosa aortică se găseşte la dreapta.

— Arcul dublu cu atrezia parţială a unuia dintre ele şi forme intermediare ce se află în diferite raporturi cu canalul arterial. Principalele manifestări clinice în această anomalie se depistează în mica copilărie şi constau din tulburări respiratorii îndeosebi în legătură cu compresiunea traheală, cu frecvenţa mai mare a infecţiilor respiratorii, putînd avea manifestările astmului bronşic şi disfagie ce rezultă din compresiunea esofagului. Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice şi evidenţierea radiologică a unui vas retroesofagian. Anomalia de emergenţă a arterei subclaviculare drepte este cunoscută clinic sub numele de disfagia lusoria.

4. **Malformaţiile arterelor coronare.** Anomaliile arterelor coronare au fost descoperite în ultimul timp datorită intrării în practica medicală a arteriografiei coronariene. Sînt descrise cazuri rare cînd există o sin-

gură arteră coronară, care de obicei nu determină simptome deosebite. Una din anomaliile coronariene cele mai importante este originea arterei coronare stîngi din artera pulmonară. Manifestările clinice apar devreme, chiar din prima lună de viață și constau din : durere sub formă de angină pectorală, dispnee, cardiomegalie, semne de insuficiență cardio-circulatorie, iar electrocardiograma arată semnele unui infarct miocardic localizat anterolateral. În marea majoritate a cazurilor decesul apare în primii 2 ani, dar sînt citate cazuri care au ajuns pînă la 20—30 ani. Aceste tulburări apar datorită anociei miocardice, ducînd la necroza și fibroza în zona subendocardică a ventriculului stîng. Tratamentul chirurgical trebuie să țină cont de prezența anastomozelor intercoronariene.

5. **Anomalii ale venelor pulmonare.** Vărsarea venelor pulmonare se poate face în totalitate sau numai în parte în venele circulației mari (mai des într-o venă cavă superioară stîngă persistentă) sau în atriul drept. Aceste anomalii se asociază frecvent cu defecte septale atriale, la care corectarea chirurgicală se face concomitent. Manifestările clinice sînt asemănătoare celor din comunicările interatriale tip *ostium secundum*. Există de obicei și o cianoză moderată, cu o dezvoltare fizică înceată și prezența uneori a tahipneei. Diagnosticul în aceste anomalii se confirmă prin cateterism.

6. **Dextrocardiile.** Poziția normală a inimii în dreapta poate fi de mai multe feluri :

Dextrocardia cu situs inversus sau transpoziția cardio-viscerală completă, în care toate organele toracice și abdominale care se găsesc în mod normal în stînga, se află în dreapta și invers. În această anomalie nu numai inima este în partea dreaptă a toracelui ci și situația cavităților ei este inversată : cavitățile arteriale sînt în dreapta, cele venoase sînt în stînga, ca și cum ar fi suferit o rotație de 180°. Nu se manifestă prin semne clinice subiective, se recunoaște prin examenul fizic, radiologic și electrocardiografic. Dacă această anomalie se asociază cu bronșiectazie și sinuzită, realizează sindromul descris de Kartagener.

În *dextrocardia izolată*, cînd numai inima prezintă transpoziția ca în oglindă a cavităților, există aproape totdeauna și alte anomalii cardiace.

Dextroversia inimii constă în rotația și deplasarea inimii în partea dreaptă a toracelui, fără transpoziția cavităților. Este o anomalie asociată cu alte malformații.

Dextropoziția secundară constă într-o simplă deplasare a inimii spre dreapta, prin atracție sau împingere, fără nici o altă modificare. De cele mai multe ori se datorește unor afecțiuni pulmonare, pleurale sau diafragmatice.

7. **Ectopia cardiacă :** este foarte rară, inima putîndu-se întîlni la nivelul abdomenului, gîtului, toracelui, proeminînd prin dehiscența sternului. În aceste cazuri moartea survine de obicei în primele zile de viață.

II. Anomalii cardio-vasculare congenitale (cu scurtcircuit de la stînga la drepata)

1. **Persistența canalului arterial.** În viața fetală canalul arterial derivă cea mai mare parte a sîngelui din partea pulmonară în artera aortă, evitînd rezistența pulmonară datorită nefuncționalității pulmonare în această perioadă. După naștere, prin expansiunea pulmonară rezistența vasculară scade, iar în același timp rezistența vasculară în circulația sistemică crește, prin scoaterea din funcție a circulației placentare. Rezultatul va fi că prin canalul arterial persistent sîngele va trece din stînga spre dreapta, adică artera aortă, artera pulmonară. Acest șunt se poate demonstra în prima zi după naștere. Obliterarea canalului arterial se face încet, ea fiind completă la 3 săptămîni, uneori în primele 2—3 luni, transformîndu-se în ligament arterial. Persistența canalului arterial se consideră patologică după 2 ani de viață. Se întîlnește mai frecvent la femei decît la bărbați. Ca incidență este considerată cea mai frecventă anomalie cardiovasculară congenitală 24,2/1 000, în special în formele asociate, iar ca anomalie separată frecvența ei oscilează între 11,5—15% din cazuri.

În privința etiopatogenezei, pînă în prezent nu avem o explicație cauzală bine documentată, putem spune totuși că un rol important în producerea acestei anomalii îl joacă prezența rubeolei la mamă în primul trimestru. Un alt factor ce ar putea interveni în producerea acestei anomalii ar fi persistența hipoxiei, deoarece există autori care arată frecvența mai ridicată la nou-născuții de la altitudine mare. Mecanismul închiderii acestui canal nu a fost elucidat. Factorul principal al închiderii este cel mecanic, scăderea bruscă a presiunii sanguine în canal, care permite contracția tonică a musculaturii pereților. Un alt factor important al închiderii este conținutul în oxigen al sîngelui. Hipoxia duce la creșterea presiunii în artera pulmonară și canalul arterial rămîne permeabil.

Canalul arterial privit din punct de vedere anatomic se întinde de la trunchiul arterei pulmonare pînă la aortă în porțiunea situată sub subclaviculara stîngă, avînd o lungime variabilă de la cîțiva mm pînă la 2—3 cm. Canalul arterial poate fi lung și subțire sau scurt și larg în acest ultim caz vasele apar anastomozate între ele.

În majoritatea cazurilor circulația prin canalul arterial se face de la aortă spre pulmonară datorită presiunii mai ridicate în artera aortă, ceea ce explică lipsa cianozei. La nivelul circulației mari se constată căderea presiunii diastolice și creșterea presiunii pulsului. Acest volum scurt-circuitat extracardiac, de la stînga la dreapta, poate fi variabil, oscilînd între 20—75% din debitul cardiac. Aceasta duce la diminuarea irigației corpului, uneori chiar la o diminuare a dezvoltării, iar pe de altă parte duce la o creștere a solicitării și în cele din urmă la hipertrofia ventriculară stîngă și o creștere a fluxului sanguin pulmonar, cu ridicarea presiunii și dilatarea arterei pulmonare.

Simptomatologia clinică a acestei anomalii, bine suportată, este uneori latentă, descoperirea anomaliei făcîndu-se întîmplător. Simptomele constau uneori în dispnee de efort, fatigabilitate, palpitații, dureri

precordiale şi sincope, care se întîlnesc rar, dar par a avea un prognostic rezervat. În schimb, semnele fizice ale acestei anomalii sînt cu mult mai pregnante. Unul din semnele cele mai comune ale acestei anomalii este prezenţa suflului continuu sistolo-diastolic, intens, apărînd la mijlocul sistolei, crescînd spre sfîrşitul ei sau la începutul diastolei, cînd presiunea în aortă este maximă. Suflul se percepe în spaţiul 2 intercostal stîng, în apropierea sternului, cu iradiere spre vasele gîtului, eventual în spate.

Pentru confirmarea diagnosticului ne ajută şi prezenţa semnelor arteriale periferice, asemănătoare celei din insuficienţa aortică şi mai ales hipotensiunea diastolică după efort, cînd poate scădea foarte mult. Un semn radiologic de mare importanţă, deşi uneori poate lipsi, este dilataţia trunchiului arterei pulmonare. Aorta de asemenea poate fi dilatată, cu pulsaţii ample în special la adulţi şi copiii mari. Dimensiunile inimii sînt modificate cînd debitul canalului este mare, punîndu-se în evidenţă mărirea ventriculului stîng şi a atriului stîng. Electrocardiograma pune în evidenţă semne de hipertrofie ventriculară stîngă.

În stabilirea diagnosticului un rol important îl are şi aortografia retrogradă, care permite o vizualizare directă a anomaliei. Cateterismul pune în evidenţă oxigenarea anormală a sîngelui din artera pulmonară, şi exclude alte anomalii cardiace. Este bine să reţinem deci că pentru stabilirea diagnosticului pozitiv în aceste cazuri vom ţine cont de existenţa suflului continuu şi de rezultatele furnizate de cateterism şi aortografie.

Din punct de vedere evolutiv putem spune că este o anomalie relativ benignă faţă de alte anomalii. Insuficienţa cardio-circulatorie survine mai tîrziu, existînd citate cazuri care au atins vîrsta de peste 70 de ani, dar trebuie să reţinem în plus că este anomalia pe care se grefează cel mai frecvent o infecţie bacteriană, ducînd la endocardita lentă, uneori în peste 40% din cazuri. Sînt citate şi alte complicaţii cum ar fi : tromboza, anevrisme pulmonare, rupturi ale canalului.

Din punct de vedere al terapeuticii singura soluţie este rezolvarea chirurgicală constînd în ligatura canalului arterial, de preferinţă secţionarea lui şi sutura extremităţilor. Este indicat ca intervenţia chirurgicală să se facă între 3—20 de ani, vîrsta optimă fiind totuşi sub 15 ani. Datorită tehnicii chirurgicale perfecţionate, mortalitatea operatorie este sub 1% în serviciile cu experienţă. Această anomalie este întîlnită într-un procent mare la prematuri, ajungînd pînă la 14%. Prima intervenţie chirurgicală în această anomalie a fost executată în 1938 cu rezultate bune. Riscul operator este în raport direct cu gradul rezistenţei vasculare pulmonare. În prezenţa unei rezistenţe crescute, cu semne de hipertensiune pulmonară, mortalitatea operatorie poate ajunge la 20%.

O altă anomalie cu şunt stînga-dreapta este fenestraţia aorto-pulmonară. Această anomalie rară se datoreşte unei insuficienţe parţiale de separare a trunchiului arterial primitiv între aortă şi artera pulmonară, iar cele două vase comunică între ele. Cu cît defectul este mai larg, cu atît şuntul stînga-dreapta va fi mai evident, cauzînd creşterea tensiunii în artera pulmonară. Din punct de vedere clinic se aseamănă mult cu persistenţa canalului arterial.

Tratamentul acestei anomalii este chirurgical.

2. **Defectele septului interventricular** (fig. 175) (comunicarea interventriculară). Este una din cele mai comune anomalii congenitale cardiace. Ea poate apărea ca leziune izolată în aproximativ 2 cazuri din 1 000 născuți vii. Ea poate apărea în combinație cu orice malformație

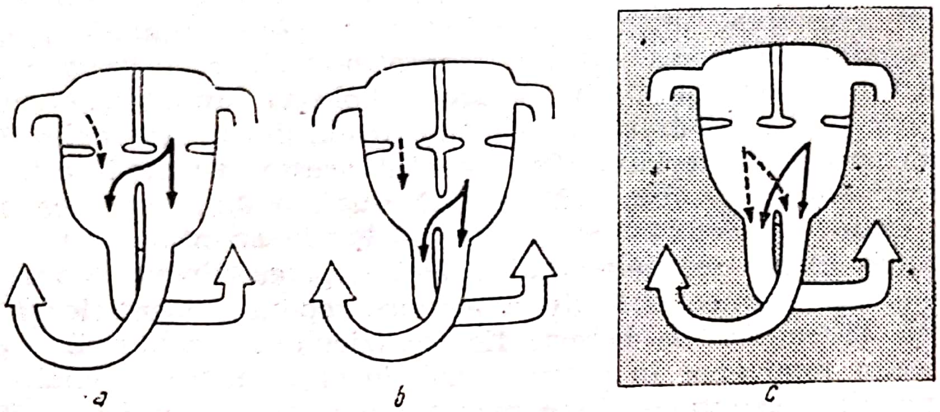


Fig. 175 — Anomaliile septului interventricular (după Tuchman-Duplesis).

a — Comunicație interventriculară înaltă, mebranoasă. *b* — Comunicație interventriculară joasă, musculară. *c* — Ventricul unic.

cardiacă, dar mai frecvent cu tetralogia Fallot și transpoziția arterelor mari. În privința locului acestei anomalii, el este comun la nivelul septului membranos, dar poate fi prezent la orice nivel pe septul muscular ; în unele cazuri sînt prezente multiple defecte.

Sub formă izolată reprezintă cca 6—8% din totalul anomaliilor congenitale ; anomalia este cunoscută și sub numele de boala Roger. Defectul interventricular este rezultatul unei tulburări în adolescența septului interventricular cu septul bulbar, care în mod normal se petrece la sfîrșitul lunii a II-a a vieții fetale.

Din punct de vedere fiziopatologic trebuie să menționăm că între cele două ventricule există o diferență de presiune, ea fiind mai ridicată în ventriculul stîng, ceea ce permite trecerea sîngelui spre ventriculul drept, ducînd la supraîncărcarea circulației mici. În cazurile în care comunicările sînt largi, circulația pulmonară o depășește cu 4 ori pe cea sistemică, rezultînd o hipertensiune pulmonară hiperchinetică.

Din punct de vedere clinic, semnele subiective sînt minime ; anomalia fiind bine tolerată, insuficiența cardiacă apare la vîrsta adultă. Dintre semnele fizice, comun este suflul holosistolic puternic dur, cu intensitatea maximă în spațiile 3—4 intercostale stîngi, aproape de stern, iradiind în toate direcțiile, cu excepția vaselor cervicale. Suflul este variabil, în funcție de mărimea defectului. Zgomotul al 2-lea poate fi dedublat și accentuat în inspirație. Pulsul și tensiunea arterială sînt normale.

Din punct de vedere radiologic modificările apar cînd există comunicări mai largi, cînd se evidențiază dilatarea arterei pulmonare și a ramurilor ei, mărimea ventriculului stîng și a celui drept. Electrocardiograma va evidenția mai tîrziu hipertrofia ventriculară stîngă și

apoi cea dreaptă. Cateterismul cardiac evidenţiază în această anomalie conţinutul mare în oxigen al sîngelui din ventriculul drept şi creşterea presiunii în artera pulmonară şi ventriculul drept. Angiocardiografia ne ajută în localizarea defectului, fiind un indiciu preţios pentru intervenţia chirurgicală.

Evoluţia şi prognosticul anomaliei sînt favorabile, nu afectează prea mult creşterea, uneori pot ajunge la vîrste înaintate, iar cînd este prezentă la femei ea poate fi compatibilă chiar cu sarcina. Printre complicaţiile la care sînt expuşi aceşti bolnavi amintim : insuficienţa cardiacă stîngă şi apoi dreaptă, infecţiile respiratorii, tuberculoza pulmonară, endocardita bacteriană. Tratamentul acestei anomalii este chirurgical ; intervenţia este bine să se facă după 5 ani, deoarece sînt descrise în cazuri de defecte mici, chiar închideri spontane. Operaţia este indicată cînd există semnele unui defect larg, cu hipertensiune pulmonară moderată, dispnee, infecţii pulmonare repetate, insuficienţă cardiocirculatorie şi semne de hipertrofie ventriculară. Închiderile spontane ale defectelor mici apar în primii 3 ani de viaţă, dar sînt citate în literatură închideri spontane chiar mai tardive. În aproximativ 20% din cazuri există închideri spontane. La copiii cu defecte mari, complicaţiile sînt într-o proporţie de peste 20%. Riscul semnificativ este endocardita bacteriană care constituie o indicaţie de rezolvare chirurgicală a anomaliei chiar în defecte mici. Vîrsta ideală pentru tratamentul chirurgical este 4—5 ani. Intervenţia este contraindicată în cazurile cu hipertensiune pulmonară severă sau şunt dreapta-stînga.

3. **Defectele septale atriale** (fig. 176). Această anomalie poate fi izolată sau asociată. În cazurile izolate incidenţa ei atinge 15% din anomaliile congenitale întîlnite în clinică. Fiind o anomalie bine suportată de purtătorii ei, este cea mai frecventă cardiopatie congenitală

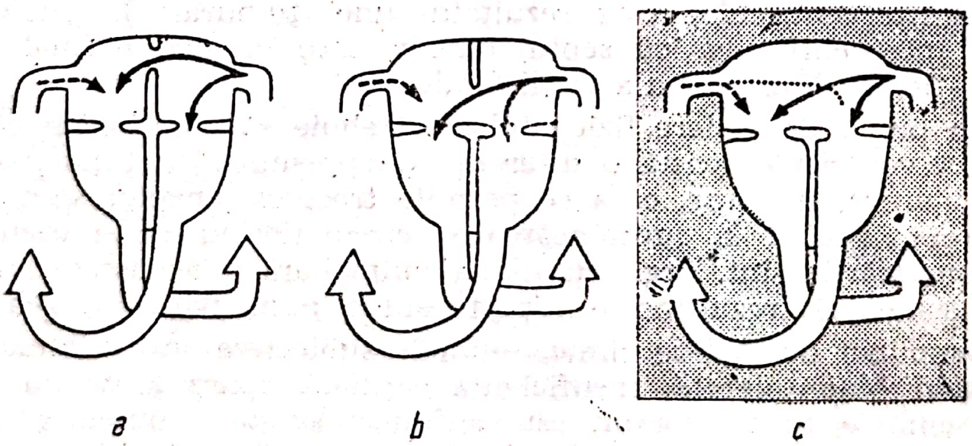


Fig. 176 — Anomalii ale septului interatrial.
a — *Ostium secundum*. *b* — *Ostium primum*. *c* — Atriu unic.

observată după 20 de ani, frecvenţa în unele statistici fiind de 37,3%. Pare a fi mai frecvent întîlnită la sexul feminin. Din punct de vedere anatomic septul interatrial se formează prin unirea a 2 septuri : *septum primum*, cu dezvoltare în jos pe peretele posterior şi superior al atriului şi *septum secundum*, care închide *ostium secundum*, ce apare în

porţiunea superioară a septului prim. În a 3-a—a 4-a săptămînă a vieţii fetale ambele atrii sînt separate de septul primar. În timpul vieţii fetale persistă un orificiu oval al lui Botal, care permite trecerea directă a sîngelui din inima dreaptă în cea stîngă, evitînd circulaţia pulmonară. Închiderea anatomică a acestui orificiu are loc aproximativ în luna a 3-a. Persistenţa acestui orificiu se întîlneşte destul de des, dar nu se manifestă clinic decît dacă are dimensiuni mai mari. Tipul cel mai frecvent de defect septal atrial este tipul *ostium secundum*, datorită dezvoltării defectuoase a septului secundar, care închide incomplet *ostium secundum*, avînd un diametru pînă la 3 cm, cu localizare centrală. Deseori se asociază cu stenoza mitrală, cînd poartă numele de sindrom Lutenbacher. Artera pulmonară este moderat dilatată, iar dilatările foarte accentuate caracterizează sindromul. Din punct de vedere fiziopatologic, datorită presiunii mai ridicate în atriul stîng, sîngele va trece în atriul drept, care se umple din două părţi ducînd la creşterea debitului ventriculului drept provocînd hipertrofia lui şi încărcarea circulaţiei pulmonare.

Privită sub aspect clinic anomalia este bine suportată, semnele pot să lipsească mult timp, încît viaţa activă nu este tulburată. La aceşti bolnavi întîlnim semne ca: dispnee de efort, palpitaţii, fatigabilitate; cianoza este prezentă numai în complicaţiile pulmonare, cînd şuntul se inversează. Dezvoltarea fizică a copiilor este uneori întîrziată. La vîrsta adultă pot surveni tahicardia paroxistică, fibrilaţia atrială, grăbind insuficienţa cardio-circulatorie. Sînt posibile embolii paradoxale: endocardita bacteriană este rară. Dintre semnele fizice amintim suflul mezosistolic în partea internă a spaţiului 2—3 intercostal stîng, fără freamăt. Este caracteristică dedublarea accentuată a zgomotului 2 nemodificat prin respiraţie.

Examenul radiologic scoate în evidenţă proeminenţa accentuată în sistemul arterial pulmonar al arcului al 2-lea trădînd dilatarea trunchiului şi a ramurilor, provocînd umbrirea şi pulsatilitatea hilurilor. Electrocardiograma arată o deviere a axului spre dreapta şi alte semne de hipertrofie ventriculară dreaptă, cu supraîncărcare diastolică. Cateterismul cardiac pune în evidenţă concentraţia crescută a oxigenului în atriul drept, faţă de vena cavă superioară, sau chiar trecerea cateterului din atriul drept în cel stîng.

Datorită perfecţionării chirurgiei cardiovasculare tratamentul acestei anomalii a înregistrat un progres evident. De la chirurgia prin metode închise s-a trecut la chirurgia prin abordarea directă pe inima deschisă, care a dat posibilitatea suturii directe a defectelor mici sau protezarea în cazul celor mari. Indicaţia se face cînd există tulburări hemodinamice (circulaţia pulmonară depăşind de două ori circulaţia sistemică), vîrsta optimă fiind 8—15 ani.

Dacă ţinem cont de momentul în care a fost tulburat procesul embriologic de formare a septului interatrial, pot rezulta şi alte forme de anomalii, care sînt mai rare şi asociate frecvent cu alte malformaţii.

Defectul septal atrial de tip *ostium primum* reprezentînd persistenţa ostiului prim fetal datorită unui defect în dezvoltarea septului prim şi care este situat în porţiunea inferioară a septului interatrial,

este asociat cu malformaţii ale valvei mitrale. În acest caz, pe lîngă şuntul stînga-dreapta coexistă şi insuficienţa mitrală care adesea predomină.

Oprirea în dezvoltare a maselor de mezenchim din centrul inimii care ar trebui să facă legătura dintre septurile interatrial şi interventricular, duce la persistenţa canalului atrioventricular comun. În aceste cazuri şuntul dreapta-stînga are loc mai des decît în alte forme, tulburarea hemodinamică fiind mai serioasă : tulburările apar mai curînd, dezvoltarea este întîrziată, semnele fizice sînt accentuate, inima este mărită de volum. Prognosticul este sever, iar tratamentul chirurgical se ia deseori în considerare.

III. Malformaţii congenitale cardiace complexe cianogene (cu scurtcircuit dreapta-stînga)

Malformaţiile cardiace congenitale în care întîlnim un scurt circuit dreapta-stînga, în urma căruia există o contaminare a sîngelui arterial cu sînge neoxigenat, se caracterizează clinic prin prezenţa cianozei, fapt pentru care aceste anomalii sînt cuprinse sub numele generic de boală albastră. În majoritatea cazurilor întîlnim anomalii complexe. Cianoza în aceste cazuri se datoreşte existenţei unei cantităţi mari de hemoglobină redusă în sînge, care se caracterizează clinic prin existenţa cianozei la nivelul buzelor şi patului unghial. Saturaţia în oxigen normală este în medie de 94—98%. Majoritatea autorilor recunosc apariţia cianozei la o saturaţie a sîngelui în oxigen sub 85%.

Putem întîlni cianoza atunci cînd saturaţia în oxigen a sîngelui este mare, dar volumul sanguin este redus, ducînd la creşterea cantităţii de hemoglobină redusă, cum întîlnim la nou-născuţi. În cadrul bolilor congenitale cianogene, există semne de asociere, cum ar fi : prezenţa degetelor hipocratice, osteoartropatie hipertrofică, ce apare după 1—2 ani. Găsim frecvent prezentă policitemia, cu hematocrit între 70—75%. Creşterea vîscozităţii sîngelui în policitemie cu cianoză redusă este responsabilă de trombozele cerebrale, mezenterice, renale sau pulmonare. Tromboza cerebrală este comună şi apare la copiii sub 2 ani. În aceste cazuri deshidratarea este marcată şi periculoasă şi trebuie să-i acordăm o importanţă deosebită în anotimpul cald sau în caz de boli febrile asociate. Abcesele cerebrale sînt complicaţii semnificative la copiii cianotici cu şunt dreapta-stînga. Trombocitopenia este comună la copiii cu o perioadă mai lungă de policitemie. Gradul mare de hipoxie la copii cu afecţiuni cardiace congenitale severe, poate crea o serioasă acidoză metabolică, datorită metabolismului tisular în anaerobioză relativă şi acumulării de acid lactic. În aceste cazuri se impune tratamentul acidozei cu bicarbonat. Severitatea şi prelungirea hipoxiei are repercusiuni asupra dezvoltării fizice la aproximativ 40% din copii, ce prezintă anomalii cianogene. Majoritatea din ei se nasc sub greutatea normală.

Tetralogia Fallot (fig. 177). Este cea mai comună leziune cardiacă dintre anomaliile cardiace cianogene întîlnită la copiii care supravieţuiesc

mai mult. Această anomalie a fost descrisă ca entitate clinică în 1888 de Fallot și ocupă primul loc în grupul bolilor albastre, avînd o pondere între 52—70% dintre ele. Boala este constituită din 4 anomalii anatomice și anume :

— stenoza arterei pulmonare ;
— defect septal ventricular ;
— dextropoziția aortei ;
— hipertrofia ventriculului drept.

Din aceste anomalii, 2 forme anatomice au importanță deosebită, în special pentru terapie, și anume : septul ventricular și stenoza arterei pulmonare, care poate fi infundibulară, valvulară sau combinată. Defectul ventricular este de obicei mare și apare la nivelul septului membranos. Din punct de vedere patogenic această anomalie se explică printr-o tulburare a resorbției cavității numită *tulbus arteriosus,* datorită torsionării neadecvate a porțiunii lui proximale și a septului care îl divide, contribuind la formarea porțiunii membranoase a septului interventricular.

În această anomalie stenoza pulmonară joacă un rol deosebit, prin obstacolul pe care-l reprezintă, ducînd la reducerea circulației pulmonare și a posibilității oxigenării sîngelui și determină creșterea presiunii în ventriculul drept ; în urma defectului septal ventricular, o mare parte din conținut se evacuează în aortă, realizîndu-se astfel șuntul de la dreapta spre stînga.

Manifestările clinice ale acestei anomalii depind deci de severitatea stenozei arterei pulmonare. Ea este dominată de cianoză, care se accentuează sau apare imediat după naștere, odată cu închiderea canalului arterial. Este generalizată și permanentă cu exacerbări la eforturi de supt, tuse, plîns, frig. Cianoza este însoțită de dispnee. Copiii iau o poziție caracteristică, ghemuită, cu toracele lipit de coapse, uneori apar lipotimii, sincope, care se pot termina cu moartea. Setea este frecventă, ca o reacție la poliglobulie și vîscozitatea sîngelui. Putem întîlni tulburări în dezvoltarea staturală, ponderală, uneori mintală. Regiunea precordială poate fi bombată, se poate auzi un suflu sistolic în stînga sternului, în spațiile 2—3 intercostale, cu iradieri spre gît și însoțit de freamăt.

Examenul radiologic are un rol important, evidențiind claritatea deosebită a cîmpurilor pulmonare și arterele hilare subțiri, nepulsatile, dovedind hipovascularizația pulmonară (fig. 178). Electrocardiograma scoate în evidență totdeauna semne de hipertrofie ventriculară dreaptă și atrială dreaptă. Timpul de circulație braț-limbă este mult scurtat, datorită șuntului veno-arterial prin care se evită circulația pulmonară. Angiocardiografia dreaptă selectivă furnizează informații precise pentru intervenția chirurgicală, cu privire la sediul și dimensiunile defectului septal ventricular. Cateterismul cardiac evidențiază creșterea presiunii în ventriculul drept și gradientul crescut față de artera pulmonară.

Evoluția bolii este gravă, majoritatea copiilor mor înainte de a atinge vîrsta adultă, prin complicații ca : accidente cerebro-vasculare, datorite policitemiei, abcese cerebrale, infecții pulmonare, endocardită bacteriană, dispnee, cianoză, sincopă, care pot duce la decese subite.

Abcesul cerebral se va bănui întotdeauna la copiii cu afecțiuni cardiace congenitale și șunt dreapta-stînga și peste 2 ani în prezența semnelor cerebrale. Tromboza cerebrală este cea mai comună complicație, cînd sînt prezente cianoză extremă și policitemie. Endocardita bacteriană nu este comună, se întîlnește doar în 5% din cazuri.

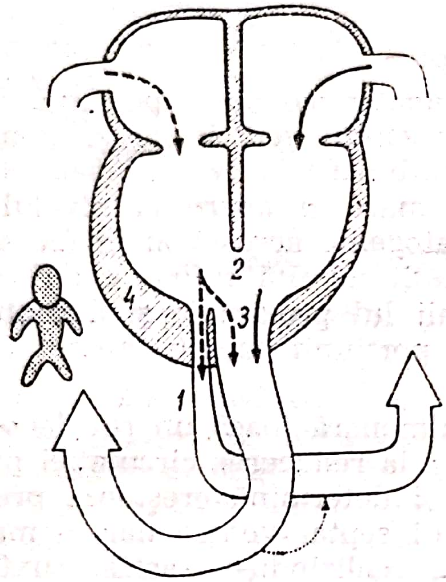


Fig. 177 — Tetralogie Fallot. 1 — Stenoză pulmonară. 2 — Comunicație interventriculară. 3 — Dextropoziția aortei. 4 — Hipertrofia ventriculului drept.

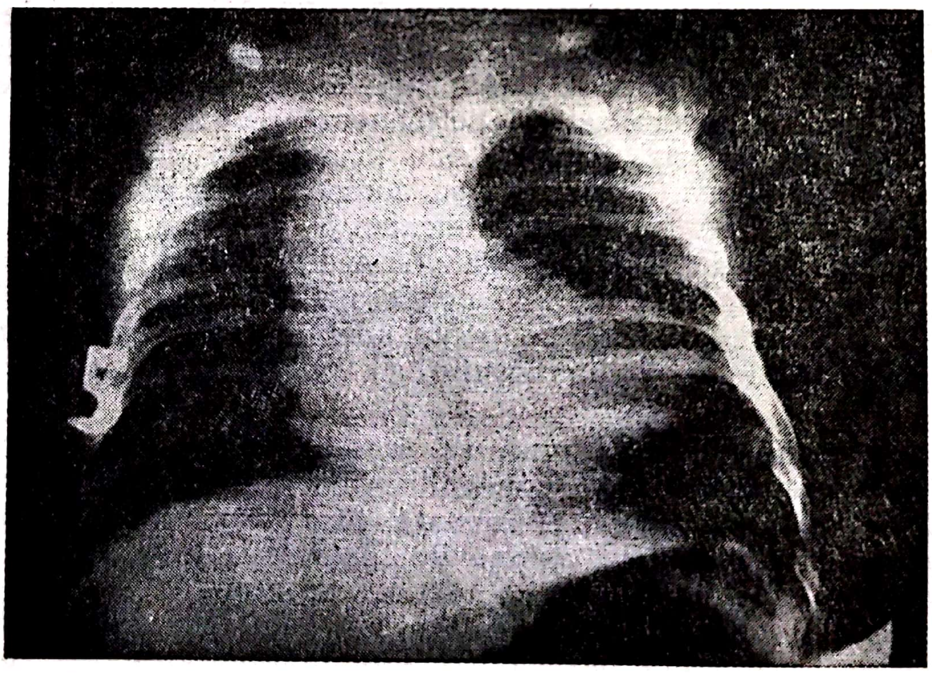


Fig. 178 — Aspect radiologic în tetralogia Fallot.

Tratamentul afecțiunii este chirurgical. Procedeul B l a l o c k-T a u s s i g constă în crearea unei anastomoze terminolaterale sau termino-terminale între o arteră subclaviculară și artera pulmonară dreaptă sau stîngă, cu scopul ameliorării irigației pulmonare. În același scop, prin procedeul P o t t s se efectuează o anastomoză latero-laterală, între

aortă şi pulmonară. Acest procedeu se utilizează la copiii mici, unde intervenţia nu permite o amînare sau ca un procedeu de ameliorare. La copiii peste 5 ani şi îndeosebi peste 8 ani, care au o stare generală bună, se recurge în general la o rezolvare chirurgicală, prin corectare totală a stenozei pulmonare şi defectului septal ventricular. Există însă aproximativ 1/3 din pacienţi care au perioade de anoxie severă, chiar de la 4—5 luni, unde intervenţia trebuie să fie promptă. Cianoza moderată, cu perioade de dispnee mai rare apare la 1/3 din pacienţi şi la care intervenţia se poate temporiza. Riscul operator în această anomalie este mare, dar se obţin şi rezultate bune.

În prezent anastomoza arterei ascendente cu artera pulmonară dreaptă (Waterston, Cooley) este mai frecvent folosită acum decît anastomoza aortei descendente cu artera pulmonară stîngă (Potts, Smith, Gibson). La copiii mai mari este preferată anastomoza subclavicularei cu pulmonara pe motive tehnice. Mortalitatea la copiii sub 2 ani este de 10—15%.

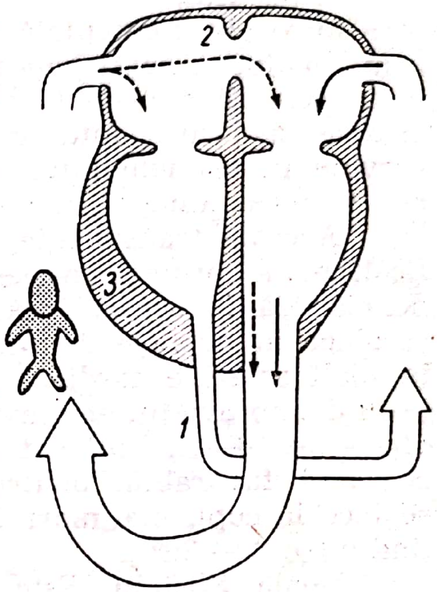


Fig. 179 — Triada Fallot (după Tuchman-Duplesis).
1 — Stenoză pulmonară. 2 — Comunicaţie interatrială. 3 — Hipertrofie ventricul drept.

Triada Fallot (fig. 179). Este o anomalie cardiacă congenitală, mult mai rară. Constă din stenoza arterei pulmonare, aproape totdeauna valvulară, dintr-o comunicare interatrială şi hipertrofia ventriculară dreaptă. Dispneea este mai frecventă decît cianoza. Copiii iau mai rar poziţie ghemuită. La auscultaţia în regiunea precordială se aude un suflu sistolic dur, rugos, în spaţiul 2—3 intercostal stîng. La examenul radioscopic arcul pulmonar apare proeminent, corespunzător dilatării poststenotice a pulmonarei, care nu este însă expansivă. Evoluţia este mai puţin severă, indicaţia terapeutică constă în intervenţia chirurgicală, executîndu-se valvulotomia cu rezultate bune.

Complexul Eisenmenger. Această anomalie are în componenţa ei următoarele : comunicare interventriculară, dextropoziţia aortei, călare deasupra septului, hipertrofia ventriculului drept şi dilatarea trunchiului şi a ramurilor arterei pulmonare. Se deosebeşte de tetrada Fallot prin lipsa stenozei pulmonare. Există în mod constant leziuni ale arteriolelor şi capilarelor pulmonare. Principala tulburare în această anomalie este creşterea presiunii pulmonare şi ventriculare drepte, care o depăşeşte pe cea ventriculară stîngă şi ca rezultat apare şuntul de la dreapta la stînga. Cianoza care rezultă este în parte datorită tulburării hematozei determinată de leziunile capilare şi alveolare pulmonare. În aceste cazuri cianoza apare mai tardiv, la pubertate şi este moderată. Fatigabilitatea şi dispneea de efort sînt mai dese. Pot surveni sincope şi decese subite. Zgomotul 2 la pulmonară este accentuat. Se pune în evidenţă un suflu sistolic scurt şi un suflu diastolic de insuficienţă pulmonară. Examenul radiologic evidenţiază dilatarea arterei pulmonare

şi a ramurilor ei. Electrocardiograma pune în evidenţă hipertrofie ventriculară dreaptă. Angiocardiografia arată o opacifiere precoce a ventriculului stîng şi a aortei precum şi dilatarea trunchiului şi a ramurilor arterei pulmonare. Cateterismul scoate în evidenţă hipertensiunea pulmonară şi ventriculară dreaptă.

Transpoziţia completă a vaselor mari. Aorta ia naştere din ventriculul drept, iar artera pulmonară din cel stîng. Cele 2 circulaţii sînt despărţite, viaţa nu este posibilă decît dacă există în plus o comunicare între ele, fie septală (interventriculară, interatrială sau ambele), fie prin canalul arterial persistent. Cianoza este de obicei foarte severă de la naştere. Din primele săptămîni se evidenţiază o cardiomegalie progresivă şi insuficienţă cardiorespiratorie ce apare devreme. Moartea survine în primele luni. Angiocardiografia este decisivă pentru stabilirea diagnosticului şi în vederea indicării tratamentului chirurgical.

Această transpoziţie a vaselor mari este una din cele mai semnificative malformaţii în perioada perinatală. Este cea mai comună cauză de cianoză în această perioadă, cea mai comună cauză a insuficienţei cardiace în primele 2 luni de viaţă şi cea mai comună cauză de deces în malformaţiile cardiace congenitale. Numai 10% din copiii cu aceste leziuni supravieţuiesc peste 6 luni fără tratament chirurgical. Pînă la vîrsta de 18—24 luni pot fi trataţi şi conservator, această perioadă fiind cea mai favorabilă pentru intervenţie. Operaţia radicală (Mustard) se face la copii mai mari. Mortalitatea operatorie este însă ridicată, oscilînd între 20—30%.

Boala Ebstein. Este o anomalie a valvulei tricuspide, care este deplasată în jos şi deformată, ventriculul drept este redus de volum, o parte din el fiind înglobat în atriul drept. În majoritatea cazurilor există şi o comunicare interatrială, prin care se produce şuntul de la dreapta sau stînga. Cianoza şi dispneea sînt accentuate, pot apărea mai tîrziu. Inima este mărită, se percepe un ritm în 3—4 timpi, un suflu holsistolic parasternal stîng. Electrocardiograma relevă un bloc de ramură dreaptă sau un sindrom Wolff, Parkinson, White. Evoluţia clinică este relativ bună. Tratamentul este chirurgical de corectare prin proteză valvulară.

Există şi alte tipuri de malformaţii congenitale cardiace, mai rare, cu importanţă practică mai redusă, printre care amintim : fistula sinusului Valsalva, fistulă arteriovenoasă coronariană, comunicarea între ventriculul stîng şi atriul drept, atrezia tricuspidiană care este o entitate clinică bine definită şi încadrată în grupa bolilor cianogene, anomalii ale cavităţilor cardiace şi ale vaselor mari : hipoplazia complexă a inimii stîngi, anomalii ale arcului aortic, poziţia anormală a atriilor, poziţia ventriculilor, poziţia vaselor mari, trunchi arterial comun.

Cunoaşterea anomaliilor cardiovasculare este deosebit de importantă, deoarece multe din ele pot fi diagnosticate precoce şi orientate spre un tratament chirurgical, care în majoritatea cazurilor se soldează cu rezultate favorabile.

Malformaţiile congenitale pulmonare

Agenezia pulmonară. Această anomalie congenitală a fost bine conturată încă din 1955 de V a l l e pe un număr de 120 cazuri de aplazie pulmonară unilaterală. Din punct de vedere al manifestărilor clinice, putem întîlni o simptomatologie după naştere, dar în unele cazuri ea poate lipsi. Această simptomatologie constă din : dificultăţi respiratorii, cianoză şi tuse. Toracele este de obicei simetric, uneori putem întîlni şi scolioză. Murmurul vezicular este de obicei absent de partea aplazică. Mediastinul este tras de partea afectată, iar alveolele controlaterale sînt destinse compensator. Examenul radiologic evidenţiază o atelectazie masivă, acesta fiind diagnosticul iniţial.

Într-o treime din 73 de cazuri, O y a m a d a şi colab. găsesc alte anomalii compatibile cu viaţa şi care nu produc simptome caracteristice. Există unii autori care cred că agenezia pulmonară ar fi urmare a unei agenezii primare a arterei pulmonare, urmată de o insuficientă dezvoltare a bronhiilor mari şi diviziune a lor.

Hipoplazia pulmonară. Această anomalie poate fi primară sau secundară ca urmare a reducerii volumului intratoracic. Ea apare în asociere cu hernia diafragmatică. În literatură sînt citate de R o e şi S t e p h e n s 24 de hernii diafragmatice congenitale din care 10 au prezentat hipoplazie pulmonară. În hipoplaziile primare ce nu sînt asociate cu ocuparea spaţiului toracic, de tumori sau alte mase, artera pulmonară este mică şi hipoplazică şi poate constitui o cauză a insuficienţei ramurilor bronşice, sau uneori poate fi urmată de o hipoplazie a arterei pulmonare.

Chisturi pulmonare. Cu privire la chisturile pulmonare este bine cunoscut că $^1/_3$ din toate cazurile se întîlnesc la copii. Există cazuri cînd se pun în evidenţă chisturi pulmonare, fără a evidenţia prezenţa semnelor unei obstrucţii sau infecţii pulmonare preexistente. În aceste cazuri chisturile pot fi congenitale. Ele apar în mod comun la copiii sub 1 an ; dacă sînt extirpate nu apare inflamaţia bronhiilor, vaselor sau alveolelor. Dacă chisturile sînt mari şi se infectează, avînd o simptomatologie clinică, ele necesită extirparea chirurgicală. În restul cazurilor, cînd chisturile sînt mici şi neinfectate, fără simptome, ele necesită observaţie.

Malformaţii congenitale chistice adenomatoase ale plămînilor. Aceste anomalii sînt de obicei hamartoame, malformaţii tumorale pulmonare care conţin ţesut pulmonar anormal.

K w i t t k e n și R e i n e r au descris 32 de cazuri. În plămîni există un număr de chisturi pulmonare mari, cu structură respiratorie terminală ; chisturile comunică unele cu altele, sînt căptușite cu un epiteliu pseudostratificat ciliat sau epiteliu respirator cuboid, cu creșterea țesutului elastic. Configurația mucoasei este polipoidă și celulele mucipare acoperă alveolele. Nu este prezent cartilagiul și nici infecția. Această structură determină de obicei la copii tulburări respiratorii și cianoză, care se manifestă după cîteva zile sau săptămîni de viață. Radiografia pulmonară evidențiază mărirea de volum a lobilor pulmonari afectați. Jumătate din cazuri prezintă anasarcă, iar în 20% din cazuri găsim la mamele lor prezența hidramniosului în timpul graviditații. Aceste leziuni fiind mari, diagnosticul poate fi făcut rapid iar excizia lor chirurgicală devine utilă.

Lobii pulmonari accesorii și segmente pulmonare izolate. Lobii pulmonari accesorii sînt mici și de obicei sînt localizați în porțiunea inferioară a toracelui stîng, asociați deseori cu defecte diafragmatice. Lobii pulmonari accesorii pot comunica sau nu cu arborele bronșic, dar sîngele revine la ei de la arterele bronșice. Această anomalie este de obicei asimptomatică, dar în cazurile în care comunică cu bronhiile, pot să apară infecția și bronșiectazia. Segmentele pulmonare izolate sînt de obicei chisturi intrapulmonare, ce nu au comunicare cu arborele bronșic, vascularizația lor derivă din circulația sistemică. Sînt anomalii asimptomatice, diagnosticul lor se face întîmplător cînd executăm radiografii pulmonare.

Fistula arteriovenoasă pulmonară. Fistulele largi existente între ramuri ale arterei pulmonare și venei pulmonare pot fi congenitale sau traumatice. În 1957 P u r r i e l și M u r i s au descris 170 de cazuri din care 37% au fost întîlnite la copii. În 75% diagnosticul s-a făcut înainte de 15 ani, iar 14% au prezentat simptome din copilărie. În unele cazuri de fistule arterio-venoase, simptomele lipsesc, ele se descoperă întîmplător. În aproximativ 85% din cazuri găsim simptome ca : modificări la nivelul degetelor, cianoză și policitemie. Mulți copii prezintă hemoptizii. Adeseori găsim suflu la auscultație. Într-un procent de 70% telangiectazia cutanată se asociază fistulei arterio-venoase. În cazurile în care întîlnim hemoptizii, hematurii sau hemoragii gastrointestinale, telangiectazia este congenitală. În cazurile cu fistulă arteriovenoasă pulmonară și care se manifestă cu simptomele amintite mai sus, extirparea chirurgicală devine necesară.

Limfangiectazia pulmonară congenitală. Această anomalie pulmonară rară a fost descrisă prima dată de L a u r e n c e. Este o boală generală a plămînilor, cauzînd chisturi subpleurale cu țesut conjunctiv interlobular. Țesutul conjunctiv abundent la nivelul septurilor pare a fi de natură embrionară. Pînă în 1963 au fost descrise 22 de cazuri, care au decedat sub 2 săptămîni de viață. În același an, J a v e t t și colab. descriu un caz care a trăit 9 luni. Acest copil a prezentat multiple tulburări respiratorii cu retracții costale, expirație prelungită și cianoză progresivă. Radiografia efectuată pune în evidență plămîni voluminoși care nu-și modifică forma cu mișcările respiratorii. Pînă în prezent această anomalie nu cunoaște o terapie adecvată.

Hemosideroza pulmonară idiopatică. Este o boală relativ rară, în 1962 S o e r g e l și S o m m e r s descriind 112 cazuri din care 80% au fost sub 16 ani. Ea se caracterizează prin hemoragie intrapulmonară continuă. Primele simptome sînt : adinamia, anemia și prezența infiltrațiilor pulmonare la examenul radiologic. După mai multe săptămîni sau ani apar hemoptizii, cu anemie marcată, tahicardie și tahipnee. Cauza acestei afecțiuni nu este complet elucidată. Prin creșterea alfa-2-globulinelor s-a bănuit o cauză imunologică. Autorii citați mai sus sugerează că la baza mecanismului patogenetic primar ar fi o anomalie a diferențierii epiteliului alveolar care afectează stabilitatea mecanică a capilarelor alveolare.

Există o serie de anomalii ale peretelui toracic care împiedică ventilația pulmonară, pe care le-am descris la alte capitole, aici le amintim doar : eventrația diafragmului, hernia diafragmatică, toracele excavat *(funnel torax)*, *pectus carinatum*, deformații toracice datorite displaziilor osoase, distrofia toracică asfixiantă Jeune, deformarea simetrică întîlnită în displazia condroextodermală. Există și alte anomalii ale toracelui cum ar fi : lipsa de fuziune a părții superioare a sternului, mediastinul fiind acoperit doar de piele. Întîlnim ocazional anomalii de fuziune a sternului ce duc la expunerea inimii, ectopia inimii adesea asociată cu alte anomalii cardiace care sînt fatale.

Uneori întîlnim absența unor porțiuni costale, ce nu permit un suport bun osos, ce au mișcări paradoxale cu respirația, asociate cu despicături ale sternului. Sînt cazuri cînd întîlnim anomalii ale coloanei vertebrale, cum ar fi cifoscolioza, ce se asociază frecvent cu tulburări respiratorii.

Malformaţiile aparatului uro-genital

Înainte de a descrie anomaliile sistemului urinar vom schiţa pe scurt dezvoltarea normală a acestui aparat, pentru a veni în ajutorul înţelegerii anomaliilor lui.

În cursul celor trei săptămîni de dezvoltare mezoblastul intra-embrionar se diferenţiază în trei părţi distincte :

1) piesa paraaxială care constituie somitele ;

2) lama laterală care se va desface în somatopleură şi splanhnopleură, mărginind celomul intern ;

3) mezoblastul intermediar, care pune în legătură piesa paraaxială cu lama laterală.

În regiunea cervicală mezoblastul intermediar este segmentat în metamere, în regiunea toracică el îşi pierde progresiv metamerizarea şi în partea caudală a embrionului el constituie o masă de ţesuturi nesegmentate, cordonul nefrogen. Începînd de la acest mezoblast intermediar,

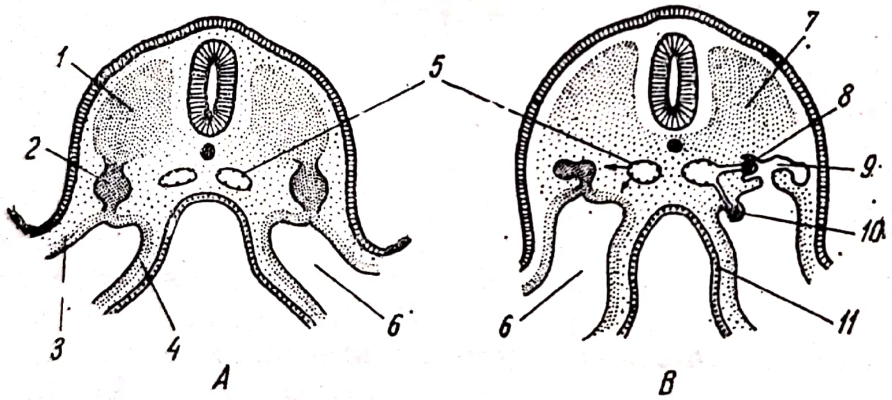


Fig. 180 — Schema regiunii cervicale a unui embrion cu diferitele stadii (A.B.) de dezvoltare a tubului secretor — sistemului pronefrotic (după J. Langman).

1 — Mezoblast paraaxial. 2 — Mezoblast intermediar. 3 — Somatopleură. 4 — Splanhnopleură. 5 — Aorta dorsală. 6 — Celomul intern. 7 — Somitele. 8 — Glomerulul extern. 9 — Nefrotomul. 10 — Glomerulul intern. 11 — Entoblastul.

o parte metamerizată, vor lua naştere elementele secretoare ale sistemului urinar. În regiunea cervicală şi regiunea toracică superioară, mezoblastul intermediar constituie o îngrămădire celulară dispusă pe metamere care se vor alungi, formînd astfel un tub : nefrotomul. La extremitatea medială nefrotomul se deschide în celomul intern, în timp

ce extremitatea opusă se orientează mai întîi în direcţie laterală apoi caudală.

În cursul acestei progresii caudale tuburile metamerelor succesive se unesc pentru a forma un canal longitudinal pe fiecare parte a embrionului. În acest timp micile ramuri ale aortei dorsale imprimă o invaginare pe peretele nefrotomului formînd astfel glomeruli interni şi

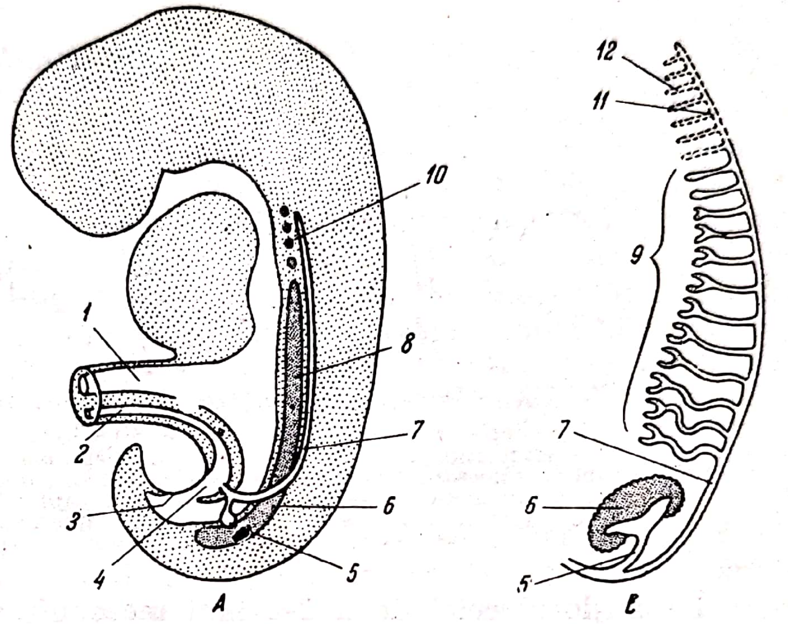


Fig. 181 — *A* — Diagramă privind dispoziţia pronefrosului, mezonefrosului şi metanefrosului; *B* — Reprezentare schematică a tubilor secretori pronefrotici şi mezonefrotici la un embrion de 6 săptămîni: 1 — Canalul vitelin. 2 — Alantoida. 3 — Membrana cloacală. 4 — Cloaca. 5 — Mugurele ureteral. 6 — Ţesut metanefrogen. 7 — Canal mezonefrotic (Wolff). 8 — Mezoblastul intermediar nemetamerizat (mezonefros). 9 — Tubii secretori mezonefrotici. 10 — Mezoblastul intermediar metamerizat (pronefros). 11 — Canal pronefrotic longitudinal. 12 — Tubii pronefrotici în regresie.

externi. Fiecare metamer cervical e caracterizat prin formarea unui element secretor mic al unui glomerul intern şi al unui glomerul extern. În regiunea toracică, lombară fiecare metamer poate să comporte două, trei sau chiar un număr mai mare de tuburi, astfel că există mai mulţi glomeruli interni dar glomerulii externi sînt absenţi căci nefrotoamele pierd în regiunile lor contactul cu cavitatea celomică.

Structura nefrotoamelor, în ansamblu identică cu a regiunii cervicale, formează în cursul vieţii intrauterine trei aparate renale diferite, care se intrică în dezvoltarea lor pînă la edificarea aparatului renal definitiv. Cel mai precoce şi cel mai simplu dintre ele este pronefrosul, structură vestigială care se găseşte în regiunea cervicală. El este înlocuit ulterior printr-un aparat mai evoluat, mezonefrosul, care se întinde din regiunea cervicală joasă pînă la regiunea lombară înaltă. Apoi acest aparat este înlocuit la rîndul său prin rinichiul definitiv sau metanefros care ia naştere în regiunea lombară joasă.

Aparatul pronefrotic la om este constituit din 7—10 tuburi rudimentare şi dintr-un tub colector, canalul pronefrotic longitudinal. Primele tuburi ale acestui sistem involuează înaintea apariţiei ultimelor tuburi şi la sfîrşitul săptămînii a IV-a pronefrosul este în întregime dispărut. Porţiunea cranială a canalului pronefrotic longitudinal regresează, iar porţiunea restantă joacă un rol important în dezvoltarea ulterioară a mezonefrosului.

La embrionul uman aparatul pronefrotic nu are nici un moment funcţional. În timpul regresiunii lui, primele tuburi ale mezonefrosului îşi fac apariţia. Aceste tuburi, care nu au conexări cu cavitatea celomică, se alungesc rapid şi un glomerul intern se formează la extremitatea lor medială. La extremitatea opusă ele pătrund în canalul pronefrotic longitudinal, mezonefrotic sau canalul W o l f f.

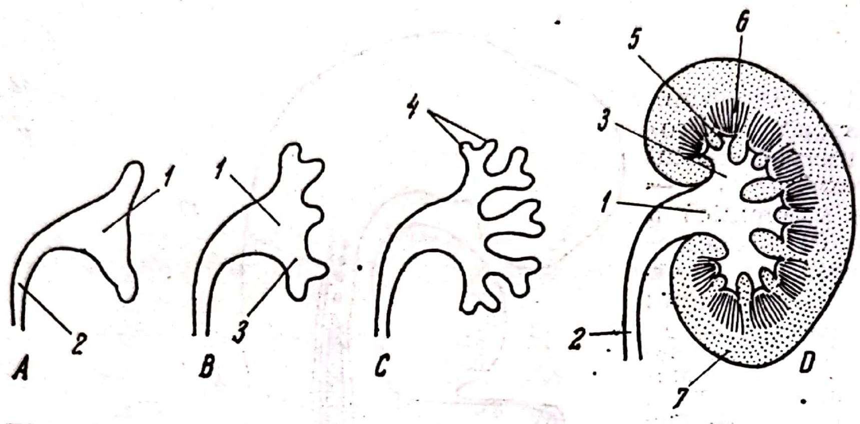


Fig. 182 — Dezvoltarea porţiunii excretorii a metanefrosului (după J. Langman).

1 — Bazinetul. 2 — Ureterul. 3 — Calicele mari. 4 — Diviziunea tubilor colectori. 5 — Calicele mici. 6 — Tubii colectori. 7 — Ţesutul metanefrotic. *A* — La embrionul de 6 săptămîni. *B* — La sfîrşitul săptămînii a 6-a. *C* — La şapte săptămîni. *D* — La nou-născut.

La mijlocul celei de a 2-a luni mezonefrosul constituie un organ voluminos, ovoid, aşezat pe peretele abdominal posterior, de fiecare parte a liniei mediane, proeminent în cavitatea celomică. Spre sfîrşitul lunii a II-a, cea mai mare parte a tubilor şi glomerulilor mezonefrotici au dispărut. Activitatea funcţională a aparatului mezonefrotic a fost demonstrată la embrionii de şoarece, iepure, porc, dar nu a putut fi demonstrată la embrionul uman.

În timpul regresiei aparatului mezonefrotic apare un al treilea organ urinar, metanefrosul sau rinichiul definitiv. Elementele sale secretoare se dezvoltă în funcţie de mezoblastul intermediar şi constituie o masă densă de ţesuturi, numită blastom metanefrogen. Dezvoltarea acestor tuburi excretoare diferă de aparatul pronefrotic şi mezonefrotic, căci ele provin dintr-o înmugurire a canalului Wolff.

Dezvoltarea tubilor colectori ai rinichiului definitiv încep în cursul celei de a IV-a săptămîni şi prin procese multiple şi complexe vor forma tubi de ordinul al II-lea, al III-lea şi astfel pînă la ordinul XXX sau chiar mai mult. Tubii de ordinul II şi cei următori vor deveni tubi colectori definitivi ai rinichiului adult (fig. 182).

În timp ce sistemul colector pătrunde în ţesutul metanefrogen, extremitatea distală a fiecărui tub de ultimul ordin se acoperă cu un coif metanefrogen. Elemente ale acestui coif se izolează de masa tisulară principală, pentru a forma mici îngrămădiri celulare de fiecare parte a tubului. Fiecare îngrămădire se transformă într-o mică veziculă, vezicula renală, care la rîndul său va da naştere unui tub secretor sau nefron. Extremitatea proximală a nefronului se invaginează pentru a

forma capsula Bowmann a glomerulului renal, în timp ce extremitatea distală se deschide într-unul din tubii colectori, punînd astfel în comunicare elementul secretor cu cel excretor. Prelungirea progresivă a tubului secretor accentuează curbura sa inițială și antrenează formarea tubului proximal al ansei Henle și a tubului distal. Elementele secretoare ale tubilor colectori de ordinul II, III, IV, devin vestigiare și dispar atunci cînd acești tubi se încorporează în bazinet, pentru a forma micile calice. Metanefrosul devine funcțional la sfîrșitul graviditătii.

De la a IV-a săptămînă pînă la a VII-a, partea terminală a intestinului posterior, care constituie cloaca, se împarte într-o parte posterioară, canalul anorectal, și o parte anterioară, sinusul urogenital primitiv. Această împărțire este datorită coborîrii pintenului peroneal, care ia naștere în unghiul așezat între alantoidă și intestinul posterior și progresează în direcție caudală pînă în momentul fuzionării cu membrana cloacală (fig. 183).

Această membrană este atunci împărțită de pintenul perineal în membrana urogenitală înainte și membrana anală înapoi. La sinusul urogenital se pot distinge două porțiuni : una dedesubtul îmbinării canalelor Wolff — canalul vezicouretral, cealaltă — sinusul urogenital definitiv. În cursul dezvoltării ulterioare poziția orificiilor canalelor Wolff se modifică considerabil depinzînd de încorporarea progresivă a acestor canale în peretele sinusului.

În urma acestor încorporări ureterale care se prezintă inițial ca diverticuli ai canalului Wolff se deschid în vezică în mod separat. Orificiile ureterale continuă să se deplaseze în direcție cranială și laterală în timp ce canalele Wolff se deschid în partea superioară a uretrei. Pentru că canalele Wolff și ureterele sînt de origine mezoblastică, mucoasa vezicală formată în funcție de încorporarea acestor canale este ea însăși de origine mezoblastică. În cursul dezvoltării ulterioare acest perete mezoblastic este înlocuit printr-un epiteliu endoblas-

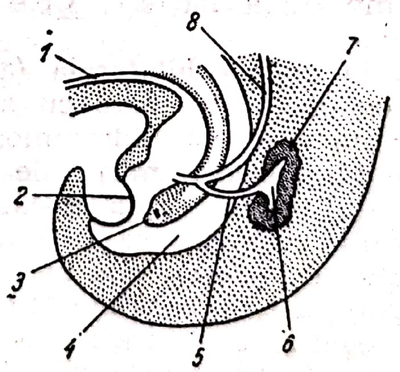


Fig. 183 — Extremitatea distală a unui embrion uman de 6 săptămîni (după J. Langman).
1 — Alantoida. 2 — Membrana cloacală. 3 — Pintenul perineal. 4 — Intestinul posterior. 5 — Mugurele ureteral. 6 — Bazinetul în formare. 7 — Blastemul metanefrogen. 8 — Canalul Wolff.

tic și peretele vezicii este în întregime tapetat de un epiteliu de origine endoblastică.

Astfel canalul vezico-uretral dă naștere vezicii și părții superioare a uretrei.

Am văzut că dezvoltarea definitivă a rinichilor începe în săptămîna a V-a de viață intrauterină. Aproximativ 20% din nefroni se

formează pînă la 3 luni de gestaţie şi 30% pînă la 5 luni. Formarea de noi nefroni se opreşte cînd fătul ajunge la greutate de 2 100—2 500 g şi o lungime de 46—49 cm. La feţii prematuri cu greutate sub 2 500 g nefrogeneza continuă după naştere. La termen fiecare rinichi conţine între 850 000—1 000 000 nefroni.



Fig. 184 — Sindromul Potter (aspectul facial).



Fig. 185 — Rinichi polichistic.

Am arătat mai sus fazele embriologice prin care evoluează dezvoltarea definitivă a aparatului urinar. Dacă în aceste faze intervin diverse noxe, pot produce devieri de la linia morfogenetică normală, cauzînd diverse malformaţii. Malformaţiile renale la nou-născut se manifestă de cele mai multe ori ca uropatii obstructive. Majoritatea bolilor renale la copii sînt grefate pe malformaţii congenitale sau uropatii obstructive de altă natură. Un simptom caracteristic în malformaţiile renale la nou-născut este hematuria, care poate avea însă şi alte cauze.

În general hematuriile datorită unor malformaţii sînt adesea letale la scurt timp după naştere. Cele mai frecvente anomalii renale sînt următoarele :

Agenezia renală bilaterală (absenţa completă a ambilor rinichi). Această anomalie se asociază cu anomalii ale feţei, urechilor, iar gravidele prezintă frecvent hidramnios. O asociere de mai multe anomalii este cunoscută sub denumirea de sindrom Potter (fig. 184). Agenezia renală poate fi uneori unilaterală, probabil datorită opririi dezvoltării canalului Wolff în porţiunea sa terminală care dă naştere mugurelui ureteral, sau unei degenerescenţe precoce a mugurelui ureteral însuşi. Dacă agenezia apare la fete, canalele Müller, care coboară între canalele Wolff sînt în mod egal afectate, rezultînd o absenţă a uterului şi celei mai mari părţi a vaginului. Agenezia renală bilaterală este mortală la nou-născuţi. Oligohidramniosul la gravide şi anomalii ale urechilor pot fi găsite şi în alte anomalii renale.

Rinichiul polichistic (fig. 185). Această anomalie se întîlneşte în perioada neonatală şi poartă numele de boala chistică infantilă. Ea apare în urma unei tulburări în dezvoltarea parenchimului renal. Este asociată cu prezenţa chisturilor hepatice, pancreatice şi uneori a chis-

turilor pulmonare. Clinic abdomenul este mărit de volum, datorită măririi volumului rinichilor, în urma dilatării tubilor colectori. Este o boală familială şi pare a se transmite recesiv.

Cînd apare în perioada adultă vorbim de rinichiul polichistic la adult, care se deosebeşte de forma infantilă prin aceea că se transmite autosomal dominant. Se ştie că această anomalie apare datorită unor modificări ce duc la lipsa de unire a tubilor secretori şi excretori ; cu toate acestea unele elemente secretoare se dezvoltă normal şi pot chiar să constituie glomeruli funcţionali. Acumularea urinii în tubii contorţi antrenează dilatări care vor constitui în mod progresiv chisturi tapetate cu epiteliu cuboid. Aceste chisturi, care se observă în regiunea corticală a rinichiului, pot să fie aşa de numeroase încît să ducă la o insuficienţă a parenchimului renal. Cîteodată unul sau mai multe din aceste chisturi pot fi găsite în vecinătatea bazinetului. Se crede că aceste chisturi reprezintă resturi de nefroni de ordinul II, III sau IV, care în mod obişnuit dispar foarte rapid după formare.

Din punct de vedere clinic în forma adultă se depistează prezenţa unor tumori în flancuri, proteinurie şi variate elemente în urină, hipertensiune arterială. Boala are o evoluţie cronică spre insuficienţă renală.

Displazia renală constituie o altă anomalie a parenchimului renal. Această anomalie se datoreşte unei tulburări în dezvoltarea şi diferenţierea sistemului colector şi a nefronilor. Această anomalie la nou-născut este de fapt o displazie hipoplazică sau chiar o aplazie deoarece numai o cantitate foarte mică de ţesut renal este pusă în evidenţă.

Displazia polichistică. Este o anomalie renală ce se asociază frecvent cu ocluzia ureterelor pelviene. Aceasta este cea mai comună anomalie chistică la nou-născut. Vezica urinară este hipoplazică şi urina nu se poate scurge. Localizarea unilaterală a afecţiunii, rinichiul polichistic la copii se descoperă prin punerea în evidenţă la nivelul flancului a unei tumori şi printr-o urografie excretorie. Asemenea rinichi sînt puşi în discuţie pentru a fi rezolvaţi pe cale chirurgicală.

Valvulele uretrale posterioare. Constituie o anomalie întîlnită la nou-născuţi, însoţită de displazie renală şi care se manifestă clinic prin variate grade de obstrucţie urinară. În caz de obstrucţie severă putem întîlni o dilatare a vezicii urinare, hidrouretere, ce pot duce foarte timpuriu la anurie în perioada neonatală.

Hipoplazia renală. Este o anomalie datorită diminuării dezvoltării parenchimului renal. Hipoplazia poate fi localizată sau segmentară. Este des asociată cu hipertensiunea arterială în copilărie sau adolescenţă.

Hipoplazia bilaterală. Se observă la un număr mic de copii. Ea se manifestă clinic ca o insuficienţă renală cronică, cu întîrziere în creştere, insuficienţă tubulară cu acidoză şi pierderea de cationi. Hipoplazia bilaterală se va deosebi de oligomeganefronia, care este asociată cu reducerea numărului de nefroni şi o marcată hipertrofiere a celor rămaşi. În cazul hipoplaziei rinichii sînt mici şi conţin un număr redus de piramide. Prezintă tulburări în concentraţia urinei, poliurie, polidipsie şi deshidratare, care încep în primele săptămîni de viaţă. Tulburările de creştere şi anemia sînt semne ce apar în cursul evoluţiei spre uremie.

Displazia generalizată. În această anomalie găsim prezentă infecția în $^2/_3$ din cazuri, litiaza renală în $^1/_3$ iar hipertensiunea arterială în 20—25%. În această anomalie putem întîlni o asociere de anomalii.

Displazia corticală. Este o anomalie foarte comună ; ea se asociază cu tulburări de dezvoltare cerebrală și oculară. Acești pacienți prezintă semnele unei insuficiențe renale cronice din copilărie.

Displazia medulară. Este o anomalie ce se caracterizează prin canale imature și o creștere excesivă a stromei. Este asociată cu sindromul Beckwith ce constă din macroglosie, omfalocel și visceromegalie, rinichii fiind foarte mari.

Chisturile renale corticale. Aceste modificări ale corticalei renale pot fi întîlnite în mai multe sindroame malformative. Anomalia poate fi încadrată și la boala polichistică renală sau chiar la displazia renală. Microchisturile sînt localizate la nivelul periferiei corticale, interesînd tubii colectori și o porțiune din nefroni. Asemenea leziuni se întîlnesc și în următoarele sindroame : trisomii autosomale D și E, sindromul cerebro-hepato-renal, sindromul oral-facial-digital, sindromul Schwartz-Jampel, sindromul Ivemark și sindromul Jeune.

Nefroza congenitală infantilă. Acest sindrom nefrotic apare rar în timpul primului an, mai frecvent însă în primele 3 luni de viață, în special la nou-născuții prematuri. Are o incidență familială și este complet rezistent la terapie. Au fost descrise 112 familii unde s-au întîlnit nefroze congenitale. Norio ajunge la concluzia că această boală se transmite autosomal recesiv. Hallman, Norio și Kouvalainen arată că această afecțiune ar începe încă din timpul vieții intrauterine. În aceste cazuri placenta este voluminoasă, greutatea copiilor este mică. În majoritatea cazurilor proteinuria și modificările proteice din ser se pun în evidență imediat după naștere. Din punct de vedere clinic nefroza congenitală nu se deosebește de sindromul nefrotic la copiii mai mari. Creșterea colesterolului, infecțiile și tulburările electrolitice sînt frecvente. Tratamentul cu steroizi este ineficace.

Nefritele ereditare. Aceste anomalii pot fi înglobate sub denumirea de sindromul Alport, în care se asociază și surditatea de natură nervoasă. În acest sindrom vom găsi o incidență crescută a anomaliilor oculare, ca modificări ale cristalinului și cataractă. Nefritele ereditare cu surditate de natură nervoasă și anomalii oculare se întîlnesc în copilărie și prezintă episoade de hematurie. Debutul poate fi precipitat de o infecție streptococică, imitînd clinic o glomerulonefrită acută, cu edem, oligurie și azotemie. Sexul masculin este afectat de la început și mai sever decît cel feminin. Băieții decedează prin insuficiență renală la 30—40 zile, iar fetele pot rămîne mult timp asimptomatice. Din aceste date se poate conchide că această afecțiune s-ar transmite parțial x-linkat dominant. Atît tulburările renale cît și surditatea au o evoluție progresivă și sînt asociate la pacienții mai în vîrstă. Insuficiența renală la sexul masculin apare de obicei în decada a II-a sau a III-a. Surditatea s-ar datora unei anomalii a nervului 8 cranian sau a organului Corti.

Există anomalii multiple legate de funcţia renală pe care le amintim cu titlu informativ, acestea fiind :

— glicozurie renală datorită unei tulburări în resorbţia tubulară proximală a glucozei cu două tipuri (tipul A — diabetul renal şi tipul B — prediabetul renal) ;
— aminoaciduria ;
— boala Hartnup (transport tubular anormal) ;
— cistinuria ;
— dibazicaminoaciduria ;
— iminoglicinuria familială ;
— glicinuria ereditară ;
— gluco-glicinuria ;
— rahitismul rezistent la vitamina D cu hiperglicinurie ;
— aciduria betaaminoizobutirică ;
— sindromul Fanconi primar ;
— sindromul Luder-Sheldon ;
— sindromul Lowe (distrofia cerebro-oculo-renală) ;
— sindromul Fanconi secundar ;
— ciroza congenitală cu sindrom Fanconi şi tirozinurie, descrisă de B a b e r în 1956 ;
— sindromul Butler-Albright (acidoza tubulară renală congenitală primară) apare în 70% din cazuri la femei ;
— fistula arterio-venoasă renală. Sînt descrise în literatură de către M a l l o y în 1967 — 24 de cazuri. Din punct de vedere clinic se manifestă prin hipertensiune, insuficienţă cardiacă, hematurie, iar local, la auscultaţie, uruitură.

Diagnosticul se pune prin angiografie. Tratamentul este chirurgical, prin nefrectomie.

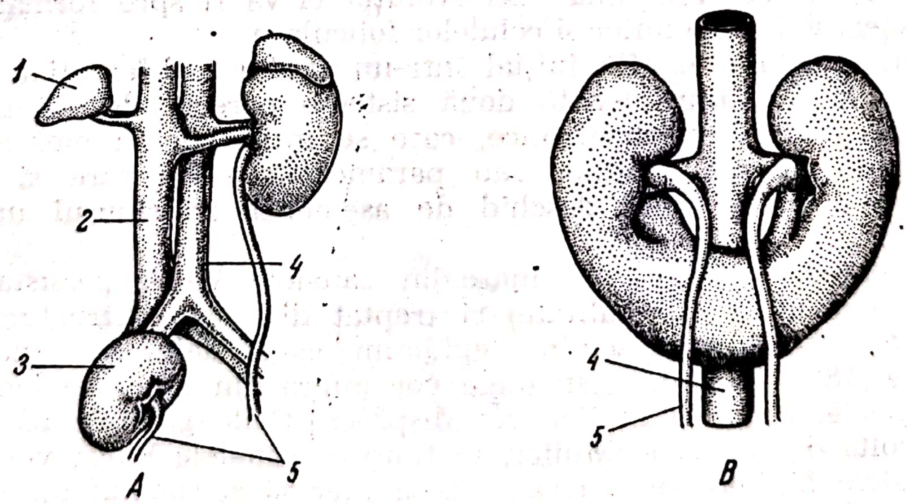


Fig. 186 — *A* — Ectopie renală pelvină unilaterală. *B* — Rinichi în potcoavă (după J. Langman).

1 — Glanda suprarenală. 2 — Vena cavă inferioară. 3 — Rinichi ectopic pelvin. 4 — Aorta. 5 — Ureter.

Ectopia pelviană a rinichiului şi rinichiul în potcoavă (fig. 186). De la poziţia lor pelviană iniţială rinichii se mişcă în mod obişnuit în regiunea lombară. În cursul acestei ascensiuni ei traversează furca arte-

rială a arterelor ombilicale. Se poate întîmpla ca un rinichi să nu efectueze migrarea. El rămîne atunci în pelvis în vecinătatea arterei iliace primitive. Cîteodată cei 2 rinichi comprimaţi în cursul trecerii lor prin furca arterială pot să fuzioneze prin polul lor inferior. Din aceasta rezultă un rinichi în potcoavă. Această varitate de rinichi anormali se găseşte în mod obişnuit în poziţia lombară joasă, căci rădăcina arterei mezenterice inferioare împiedică ascensiunea sa.

Hidronefroza congenitală pură. Această anomalie poate fi urmarea unor malformaţii ale căilor urinare sau ale unor vicii congenitale de poziţie a rinichilor. Ea apare în urma obstrucţiei joncţiunii la nivelul ureterului pelvian ; este mai frecventă la băieţi decît la fete. Cînd este unilaterală, se găseşte mai frecvent în stînga decît în dreapta. Forma bilaterală se întîlneşte în 11—25% din cazuri şi în copilărie este mai comună decît cea unilaterală. Hidronefroza poate apărea la orice vîrstă, dar se descoperă mai des în primele 6 luni de viaţă, prin punerea în evidenţă a unei tumefieri abdominale. La copiii mai mari durerea abdominală sau în flancuri şi hematuria după traume minime sînt cele mai comune. Tratamentul este chirurgical, prin corectarea joncţiunii uretero-pelviene. Uneori se pune în discuţie nefrectomia.

În ceea ce priveşte dezvoltarea aparatului genital trebuie menţionat că primele elemente gonadice apar la embrionul de 4 săptămîni sub forma unei creste longitudinale bilaterale — creasta gemelată, de fiecare parte a liniei mediane, între mezonefros şi mezenterul dorsal. Urmează celulele primordiale germinale, sub formă de cordoane sexuale primitive, alcătuind gonada nediferenţiată.

Ulterior, dacă embrionul este genetic determinat de sex masculin (xy), între a 6-a şi a 8-a săptămînă se vor forma cordoanele testiculare care vor da naştere canaliculelor din *rete testis ;* dacă determinarea genetică este feminină (xx) evoluţia ei va fi spre formarea ovarului, respectiv a ovogoniilor şi celulelor foliculare.

Căile genitale se află iniţial într-un stadiu nediferenţiat. La embrionul de 6 săptămîni există două sisteme perechi de căi genitale : *a)* canalele Wolff, mezonefrotice, care se întind de la mezonefros la cloacă şi *b)* canalele Müller sau paramezonefrotice care si situează paralel cu primele şi se deschid de asemenea în sinusul urogenital (fig. 187).

La embrionul de sex masculin canalele Wolff persistă (mezonefrosul regresează în totalitate) şi treptat din aceste structuri se vor edifica căile genitale masculine (epididim, canal deferent, canal ejaculator) (fig. 188), totodată testiculele vor migra din regiunea lombară în cea perineală, canalele Müller vor dispărea. Căile genitale feminine se vor dezvolta din canalele Müller, în timp ce canalele Wolff vor regresa. Din canalele Müller vor deriva trompa uterină şi canalul utero-vaginal (fig. 189). În acelaşi timp are loc şi dezvoltarea sinusului urogenital definitiv şi a vezicii urinare (fig. 190).

Anomaliile urogenitale. Anomaliile aparatului urogenital la copii sînt însoţite de anomalii ale altor sisteme în 30—40% din cazuri. Anomaliile organelor genitale externe cum ar fi : hipospadiasul, epispadiasul, extrofia vezicii urinare, sînt uşor de diagnosticat la naştere, în comparaţie cu anomaliile organelor interne. Prezenţa oligohidramniosului

trebuie să sugereze posibilitatea unei agenezii renale, a unei hipoplazii sau a obstrucției complete a vezicii urinare, cunoscînd că urina contribuie la formarea lichidului amniotic.

În aceste cazuri poate fi întîlnit sindromul Potter, caracterizat prin inserția joasă a urechilor, hipertelurism, epicantus, nas turtit,

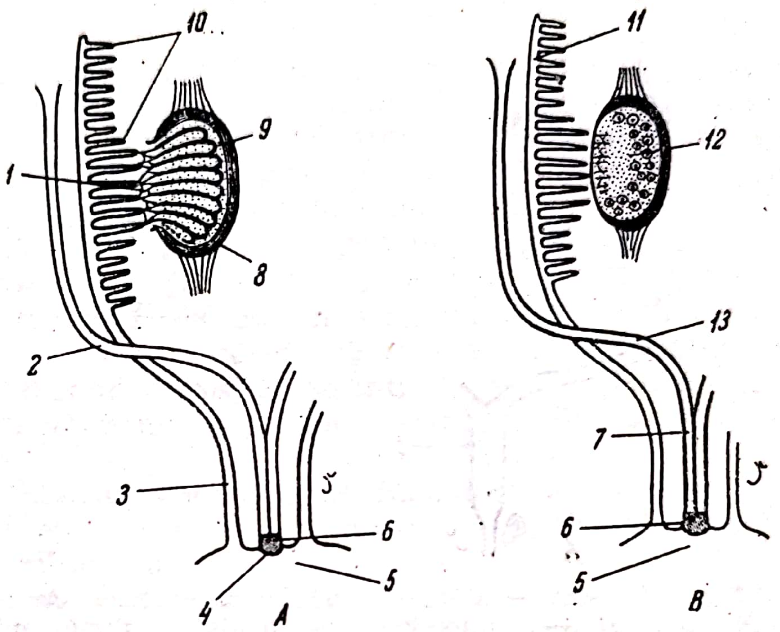


Fig. 187 — Stadiul de dezvoltare a căilor genitale la un embrion de 6 săptămîni.

A — La sexul masculin. *B* — La sexul feminin (după J. Langman).
1 — *Rete testis*. *2* — Canalul Müller (paramezonefrotic). *3* — Canalul Wolff (mezonefrotic). *4* — Tuberculul Müller. *5* — Sinusul urogenital. *6* — Extremitatea canalelor Müller. *7* — Septul utero-vaginal. *8* — Albugineea. *9* — Tubii seminiferi. *10* — Tubii mezonefrotici în regresie. *11* — Canalul Wolff. *12* — Ovarul. *13* — Canalul Müller.

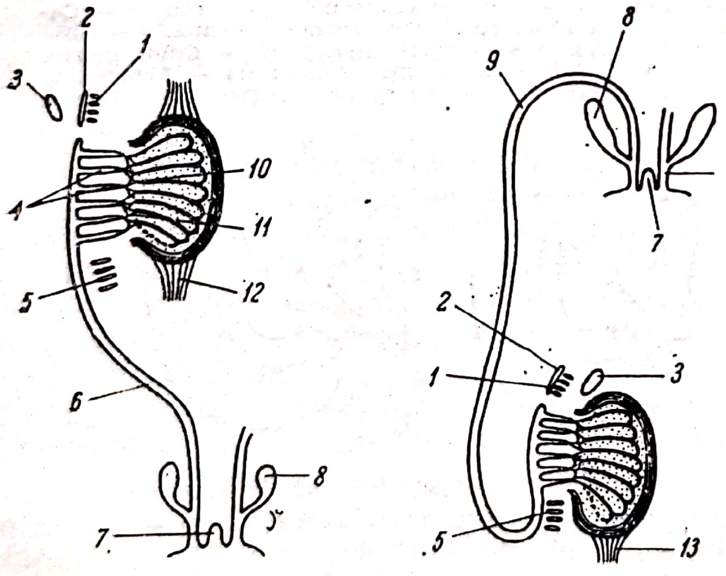


Fig. 188 — *A* — Căile genitale masculine la fătul de 4 luni. *B* — Căile genitale după migrarea testiculelor din regiunea lombară în cea perineală (după J. Langman).

1 — Canalicule aberante superioare. *2* — Apendicele epididimului. *3* — *Apendix testis*. *4* — Canale eferente. *5* — Paradidimul. *6* — Canalul Wolff. *7* — Reticul prostatic. *8* — Vezicula seminală. *9* — Canal deferent. *10* — Tubi seminiferi. *11* — *Rete testis*. *12* — *Ligamentum testis*. *13* — *Gubernaculum testis*.

micrognație (fig. 184). Deformații ale urechilor pot fi întîlnite împreună cu anomalii renale în special de aceeași parte. Prezența unei singure artere ombilicale este estimată a fi găsită la 0,52% din copii ; a fost găsită de F e i n g o l d ca asociată cu anomalii ale tractului urinar în 33% din cazurile studiate cu ajutorul urografiei. Absența musculaturii abdominale împreună cu nedescinderea testiculelor sînt asociate constant cu

dilatarea marcată a tractului urinar. Ele constituie triada sindromului Prune-Belly (fig. 191).

Toţi copiii cu anomalii anorectale, anomalii cloacale sau fistulă traheo-esofagiană trebuie investigaţi şi în direcţia asocierii unei anomalii urologice.

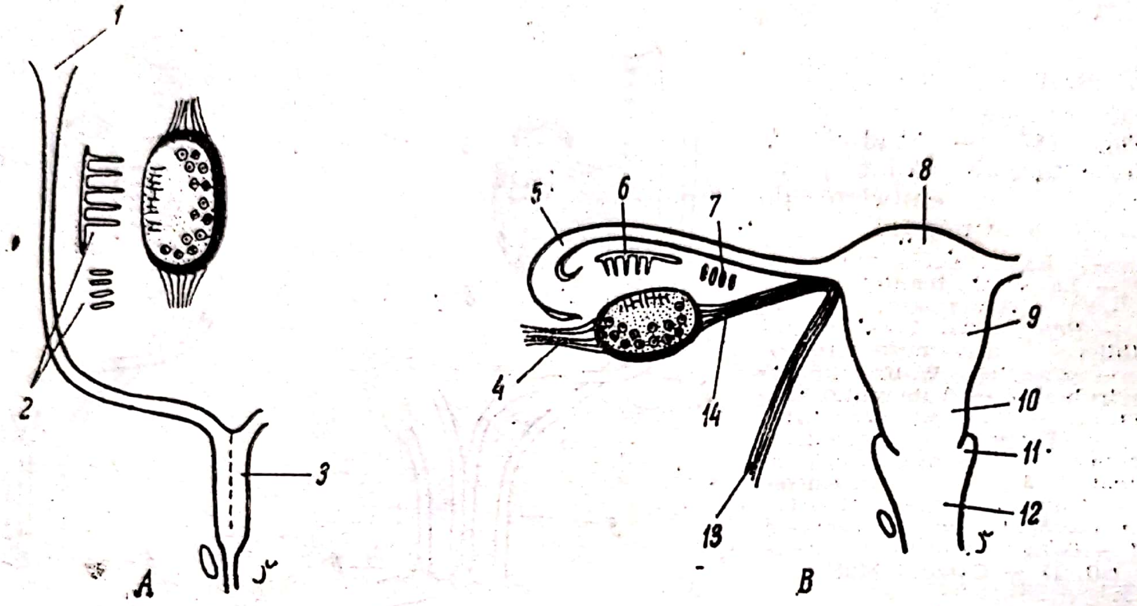


Fig. 189 — *A* — Căile genitale la un embrion de sex feminin în vîrstă de 4 luni. *B* — Căile genitale feminine după migrarea ovulului (după J. Langman).

1 — Orificiul abdominal al trompei uterine. *2* — Tubi mezonefrotici în regresie. *3* — Canal utero-vaginal. *4* — Ligamentul suspensor al ovarului. *5* — Trompa uterină. *6* — Epooforul. *7* — Parooforul. *8* — Fundul uterin. *9* — Corpul uterin. *10* — Colul uterin. *11* — Fundul de sac vaginal. *12* — Vaginul. *13* — Ligamentul rotund. *14* — Ligamentul utero-ovarian.

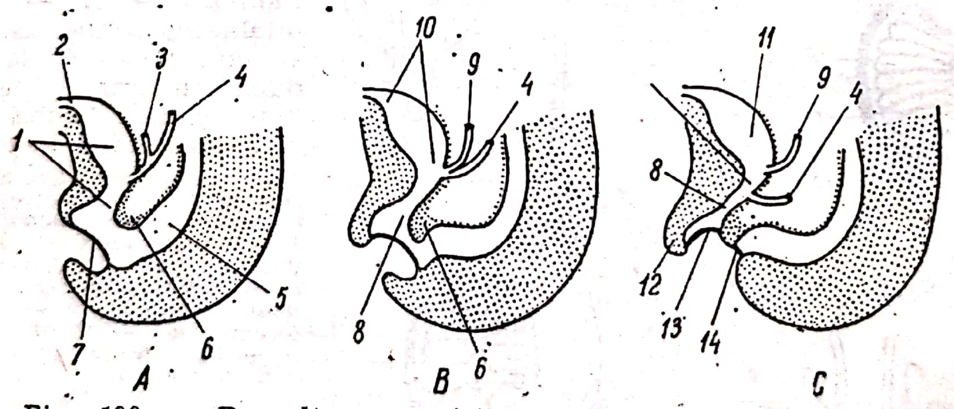


Fig. 190 — Dezvoltarea vezicii urinare şi a sinusului uro-genital definitiv (după J. Langman).

A — Embrion de 5 săptămîni. *B* — Embrion de 7 săptămîni. *C* — Embrion de 8 săptămîni. *1* — Sinus urogenital primitiv. *2* — Alantoidă. *3* — Mugure ureteral. *4* — Canalul Wolff. *5* — Canal ano-rectal. *6* — Pintenul perineal. *7* — Membrană cloacală. *8* — Sinus urogenital. *9* — Ureter. *10* — Canal vezico-ureteral. *11* — Vezica urinară. *12* — Penis. *13* — Membrană uro-genitală. *14* — Membrană anală.

Mielomeningocelul şi anomaliile sacrului sînt des asociate cu disfuncţii vezicale de natură neurologică. Prezenţa unei obstrucţii urologice în perioada neonatală sau la copii mai mari se prezintă clinic printr-o febră greu de explicat, asociată cu vărsături şi diaree. Ano-

maliile obstructive nu se descoperă totdeauna la naştere, ele descoperindu-se mai tîrziu, prin semne de infecţie. Urografia este un procedeu utilizat pentru diagnostic la toate vîrstele. În scopul stabilirii diagnosticului se va utiliza de asemenea cistouretrografia. Înainte de aplicarea acestei metode se vor administra profilactic antibiotice. Fluoroscopia dă informaţii asupra refluxului vezico-ureteral, asupra configuraţiei şi funcţiei vezicii urinare.

Aortografia şi angiografia renală selectivă se vor utiliza în diagnosticul diferenţial al unor tumori abdominale. Cavografia venei cave inferioare ajută în stabilirea diagnosticului trombozei venoase sau al unei tumori abdominale. Cistoscopia şi urografia retrogradă se vor face la copii în condiţii adecvate şi sub anestezie generală.

Vezica urinară şi uraca. Septul urorectal împarte cloaca într-un segment ventral vezico-uretral şi în unul dorso-rectal. Jumătatea superioară a canalului vezico-uretral ce se continuă cu alantoida poate forma vezica definitivă. În mod normal alantoida va regresa şi îşi va oblitera lumenul rămînînd ca un cordon fibros, ce se întinde de la vîrful vezicii la ombilic. Dacă acest fenomen nu se produce, se pot întîlni o serie de anomalii :

— Fistula uracei : această anomalie de închidere a canalului se produce datorită persistenţei canalului şi apare ca o fistulă urinară ce se deschide la nivelul ombilicului.

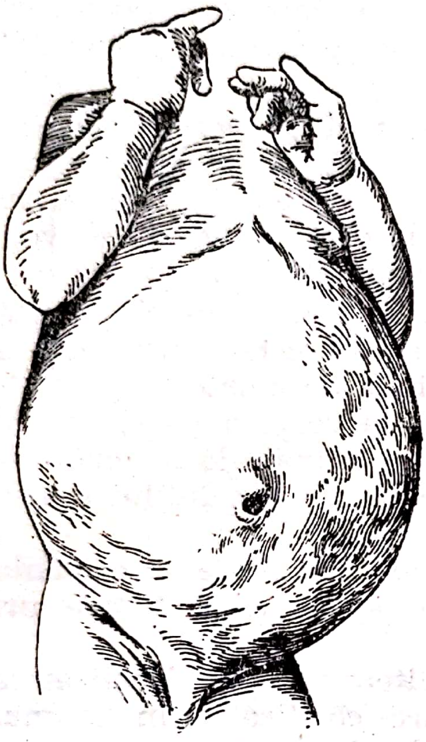
— Chistul uracei : dacă defectul obliteraţiei este localizat la un segment al uracei, se constituie o dilatare chistică, prin acumularea secreţiilor, această anomalie purtînd numele de chist al uracei. Aceste chisturi nu au o evoluţie malignă, dar la o vîrstă mai înaintată pot să se transforme în tumori voluminoase, cu un conţinut lichidian. Putem întîlni şi alte anomalii cum ar fi : diverticulii uracei, anomalii ale vezicii urinare.

Enurezisul. Enuresiul poate fi funcţional. Cercetări efectuate în S.U.A. indică existenţa unei proporţii de 4% copii între 2—4 ani suferinzi de asemenea tulburări funcţionale de micţiune. Remarcăm faptul că la toate vîrstele enurezisul nocturn este mai frecvent la băieţi. Factorul familial este comun. G r e g o r făcînd un studiu găseşte că în 47% din cazurile cercetate unul din părinţi a prezentat în antecedente enurezis. Există numeroase teorii care încearcă să explice această tulburare, cum ar fi : tulburări endocrine, nervoase, factori socio-economici, obstrucţii diverse la nivelul uretrei şi gîtului vezical.

Vezica urinară neurogenă. Disfuncţia vezicală de natură neurogenă este cauză comună de mielomeningocel. Datele statistice arată că *spina bifida* chistică apare în S.U.A. într-o proporţie de 1,1—2,5 la 1 000 de nou-născuţi. Aproximativ 25% sînt născuţi morţi. Dacă anomalia se operează imediat, se citează în 70% din cazuri supravieţuiri de 1 an şi chiar pînă la 20 de ani. Mielodisplazia este o altă cauză a tulburării funcţiei vezicale neurogene. Agenezia a trei sau mai multe segmente sacrate, este asociată cu tulburări ale funcţiei nervilor pelvieni. Boala Hirschprung şi anomaliile anorectale se însoţesc adesea de tulburări vezicale neurologice. Mai mult de 90% din mielomeningocele se dezvoltă în regiunea lombosacrată.

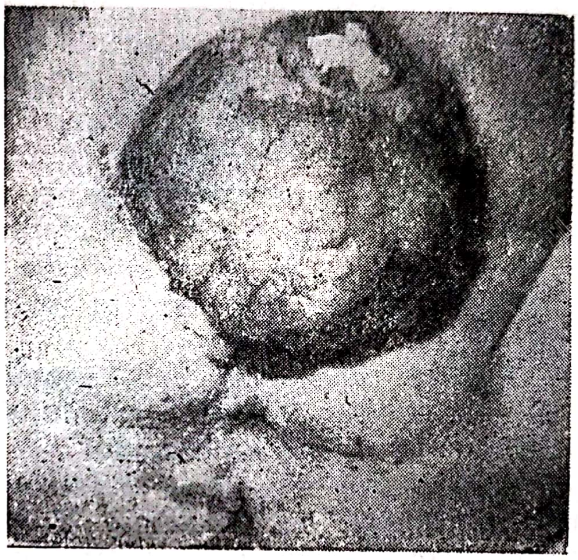
Există 2 tipuri de tulburări vezicale neurologice :

a) *tipul I* cu vezică urinară flască, cu pereţi subţiri, rezistenţă uretrală scăzută, vezica nu se destinde, traiectul superior nu este dilatat şi infecţia se stăpîneşte uşor ;



← *Fig. 191* — Sindromul Prunc-Belly.

Fig. 192 — Extrofia vezicii urinare.



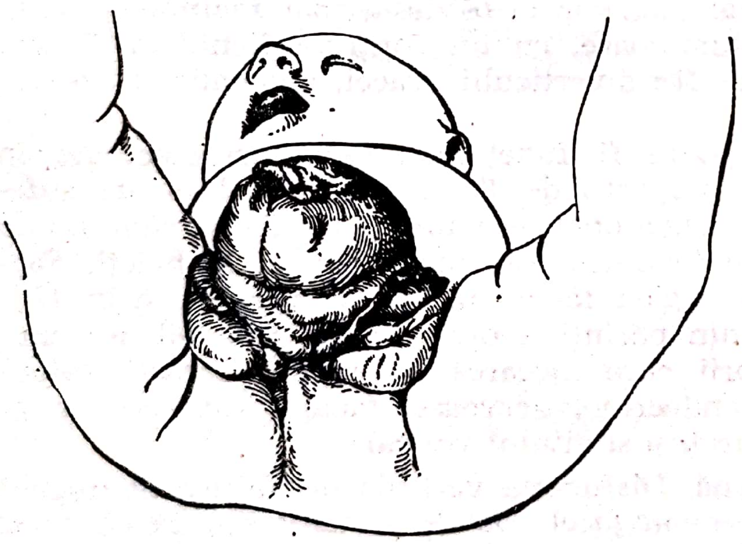


Fig. 193 — Extrofia vezicii urinare şi fisura scrotului.

b) *tipul II,* în care vezica este mult hipertrofiată şi trabeculată, rezistenţa uretrală este mare, traiectul superior este mult dilatat, reflexul este prezent. Infecţia urinară este greu de stăpînit şi în majoritatea cazurilor decesul apare în urma insuficienţei renale. Tratamentul se va adresa obstrucţiei şi infecţiei.

Extrofia vezicii urinare. Dintre viciile de dezvoltare a aparatului urogenital extrofia vezicii urinare este dintre cele mai importante (fig. 192, 193). Se întîlneşte mai frecvent la băieţi, rar la fete, frecvenţa

ei, după unele statistici, fiind de 8/1 pentru băieţi. În cazul extrofiei vezicale este vorba de un viciu de dezvoltare regional cuprinzînd un spaţiu vast şi în care peretele abdominal lipseşte pe o întindere mai mică sau mai mare ca urmare a unui viciu de mezodermizare. La acest nivel lipseşte şi peretele anterior al vezicii urinare. Prin soluţia de continuitate herniază peretele dorsal al vezicii urinare, împins de destinderea

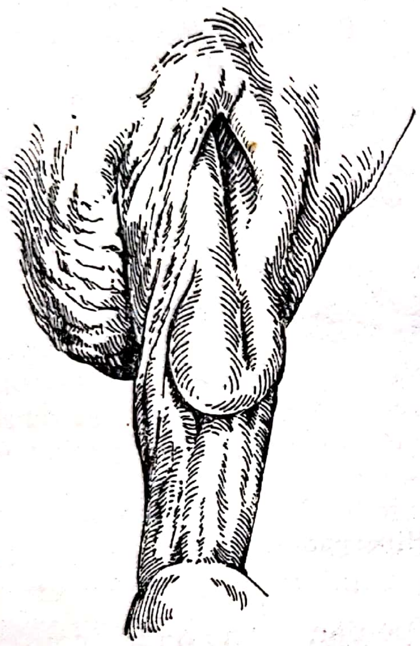


Fig. 194 — Epispadias (după Törö şi Csabo).

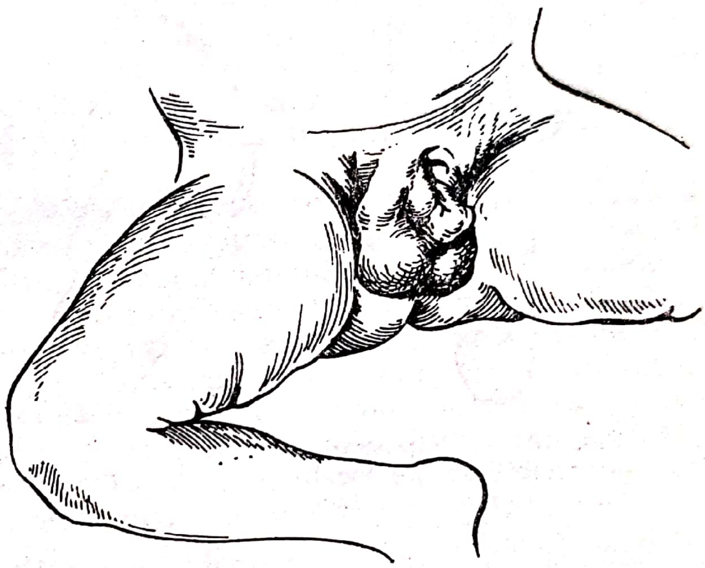


Fig. 195 — Epispadias.

anselor intestinale. Aspectul exterior al acestei malformaţii este al unei tumori emisferice, roşie-violacee, la nivelul hipogastrului. Este o malformaţie gravă, greu de corectat chirurgical. Clasica extrofie vezicală, cu epispadias este cea mai comună manifestare. Ea poate avea variate aspecte, de la simplu epispadias la o completă extrofie cloacală. Aceasta apare într-un număr de 30/50 000 nou-născuţi. În S.U.A. se nasc anual 100 de copii cu extrofie vezicală. După aceste statistici raportul între sexe ar fi de 2/1 în favoarea băieţilor. Nu există o marcată incidenţă familială, dar s-a constatat totuşi că apare în unele familii şi s-a pus în evidenţă chiar şi la gemeni. Tratamentul definitiv constă în închiderea vezicii urinare. Reconstituirea vezicii dă rezultate bune în 10—15% din cazuri.

Epispadiasul (fig. 194, 195). În această anomalie uretra se deschide pe partea dorsală, glandulară, peniană sau scrotală. În forma scrotală uretra este secţionată pe toată întinderea ei şi comunică larg cu exteriorul fiind deseori asociată cu alte anomalii, ca extrofia vezicii. Epispadiasul se asociază deseori cu atrofia testiculară şi prostatică. Această anomalie este rezultatul opririi dezvoltării tuberculului genital şi a regiunii hipogastrice învecinate. Anomalia este corectată chirurgical. În anomaliile fără incontinenţă, simpla închidere a defectului are rezultate foarte bune.

Hipospadiasul (fig. 196, 197). Această malformaţie se întîlneşte destul de des. Frecvenţa ei variază după unele statistici între 1/160—1/350 la băieţi, mai rar la fetiţe. Originea acestei anomalii constă în perturbarea dezvoltării tuberculului genital şi resorbţia lamei urogenitale,

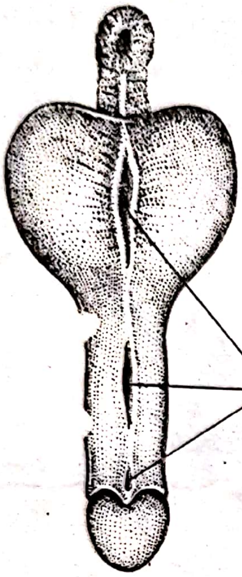


Fig. 196 — Hipospadias — posibilităţi de localizare (după J. Langman).

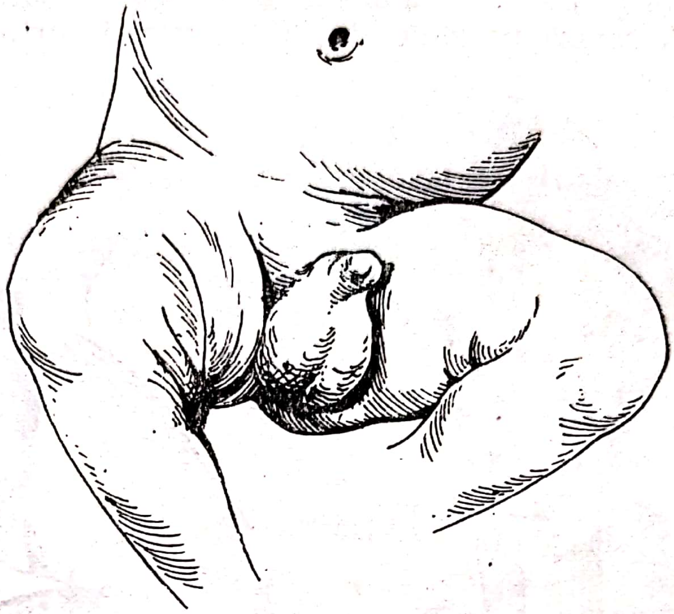


Fig. 197 — Hipospadias.

precum şi în sudarea vicioasă a şanţului penian. Anomalia constă în deschiderea orificiului extern al meatului urinar pe porţiunea ventrală a penisului în loc de gland. **Există 4 forme de hipospadias : glandular** şi subcoronar peste 50%, penian, penoscrotal şi scrotal 30—40%, iar restul este perineal. Formele minore se asociază cu stenoze ale meatului (fig. 198). Există o tendinţă ca această anomalie să aibă un caracter familial. Există şi alte anomalii asociate, ca de pildă criptorhidismul în 15%, necesitînd mai multe investigaţii. Tratamentul este chirurgical, prin crearea orificiului meatal pe faţa dorsală a penisului, cînd condiţiile permit acest lucru. Operaţiile se vor face între 12—18 luni. Cînd se fac uretroplastii timpul se poate prelungi pînă la $3^1/_2$ — $4^1/_2$ ani.

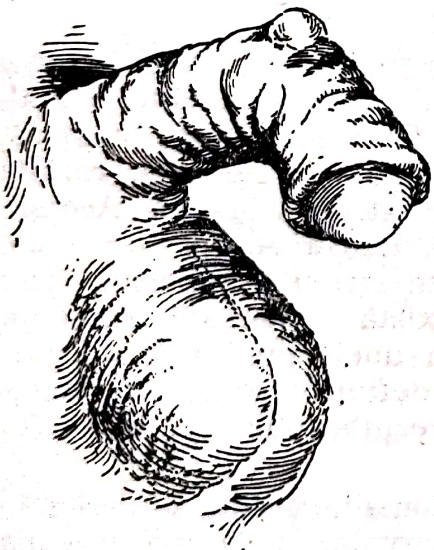


Fig. 198 — Hipospadias.

Mai există şi alte anomalii ale uretrei :

— lipsa congenitală a uretrei. Această anomalie se observă în cazul nedezvoltării penisului şi rar la un penis normal dezvoltat ;

— atrezia uretrei este o anomalie parţială, uretra fiind permeabilă pînă la gland ;

— stenozele congenitale se produc exclusiv la bărbat şi o simplă dilatare le corectează ;

— diverticulii uretrali sînt dilatări sacciforme ale uretrei ; anomalia poate interesa ambele sexe și se poate trata chirurgical.

Criptorhidia. În ultimul trimestru de gestație testiculele traversează canalul inghinal și ajung în scrot. Testiculele descind în totalitate în scrot, după 6 săptămîni de la naștere la copiii născuți la termen, și după 3 luni la cei prematuri. Frecvența anomaliei este de 30% la prematuri, de 4% la maturi și de 0,66% după un an de viață. Incidența la adulți oscilează între 0,28% și 0,8%. Uneori testiculele descind complet spontan la pubertate. Criptorhidia este mai comună în partea dreaptă, iar bilateral o întîlnim în 20% din cazuri. Există 2 forme de criptorhidie :

— o descindere *incompletă :* testiculele se pot opri la orice nivel între cavitatea abdominală și partea superioară a scrotului. Cele mai frecvente localizări sînt la nivelul orificiului inghinal superficial și în interiorul canalului inghinal ;

— a doua variantă este *testiculul ectopic* cu localizare mai comună la orificiul inghinal superficial, putîndu-se găsi însă în orice alt loc pe traiectul canalului inghinal. Cauza acestor anomalii pare a fi genetică. La intervenția chirurgicală se constată benzi fibroase, canal inghinal strîmtat, iar lungimea vaselor spermatice neadecvată. După pubertate se produc tulburări degenerative la nivelul testiculelor. Apar tulburări de fertilitate în 30% din cazurile de criptorhidii unilaterale. Gross arată că prin tratamentul criptorhidiei bilaterale obținem fertilitate în 80% din cazuri, iar în cele unilaterale și mai mult. Torsiunea, traumatismul și transformările maligne sînt cele mai comune complicații în această anomalie. Asocierea altor anomalii ale tractului urinar s-a găsit la 13% din cazuri. În criptorhidia unilaterală tratamentul este chirurgical, timpul optim fiind vîrsta de 5 ani. În criptorhidiile bilaterale Dougherty raportează succese în 1/3 din cazuri, folosind hormonul gonadotrop corionic (Foluttein în 3 doze a 3 300 U la 10 zile interval). Cei care nu răspund la acest tratament necesită o explorare chirurgicală.

Hidrocelul. Este o anomalie ce se datorează unei incomplete obliterări a procesului de invaginare. Uneori comunică cu cavitatea peritoneală. Închiderea spontană apare în primele luni de viață. Dacă este mai mare, se va trata chirurgical în primul an de viață.

Anomalii ale căilor genitale feminine

Malformațiile vulvei. Complexitatea procesului de dezvoltare embriogenetică a organelor genitale externe ne face să întrezărim multitudinea anomaliilor de dezvoltare care se produc. Datorită persistenței dopului epidermic cloacal, total sau parțial, poate apărea imperforarea completă a vulvei, rectului și uretrei. Dezvoltarea incompletă a cloazonului perineal ce separă rectul de sinusul urogenital sau lipsa cloazonării sinusului urogenital determină o altă serie de malformații ;

— fistulele rectovaginale congenitale apar prin dezvoltarea incompletă a cloazonului perineal ;

— hipospadiasul, caracterizat prin lipsa peretelui postero-inferior al uretrei și deschiderea vezicii în vagin, apare cînd cloazonul uretrei nu se dezvoltă și sinusul urogenital nu este despărțit în două ;

— epispadiasul apare prin lipsa de sudură, pe linia mediană, a peretelui anterior al alantoidei. Clitorisul este crestat în două, lipseşte peretele superior al uretrei şi uneori este deschisă şi simfiza pubiană şi o parte a peretelui abdominal inferior ; în loc de meat urinar avem un şanţ, iar mucoasa vezicală herniază în afară (extrofia vezicii) ;

— abuşarea uretrelor în vagin sau în vulvă constituie o anomalie rară şi se traduce printr-o incontinenţă urinară ;

— malformaţiile himenale sînt foarte variate ca formă şi sediu : absenţa totală congenitală a himenului este contestată de medicii legişti. Dintre malformaţiile himenale importanţă are imperforaţia himenului.

Cea mai frecventă atrezie congenitală la nivelul organelor genitale o găsim la himen. Atrezia himenală dă naştere la tulburări în perioada pubertăţii, cînd sîngele menstrual nu se poate scurge, realizînd hematometria şi chiar hematocolposul.

Malformaţiile vaginului şi uterului. Varietatea mare de malformaţii ale vaginului şi uterului se explică prin procesul complex de formare a acestor organe. O parte din geneza malformaţiilor se explică prin lipsa de canalizare a formaţiunilor Müller. O altă parte a malformaţiilor se datoreşte lipsei de contopire a formaţiilor perechi, persistînd originea dublă din partea uterului şi vaginului. Se poate întîmpla uneori ca ambele canale să lipsească sau să se dezvolte rudimentar, realizînd aplazia sau hipoplazia.

— Aplazia vaginală (lipsa totală a vaginului). Această anomalie se asociază în 30—50% din cazuri cu anomalii ale tractului urinar superior, la fel şi cu lipsa totală sau parţială a organelor genitale interne. Uneori evidenţierea malformaţiei se face după căsătorie. Rezolvarea acestei anomalii se face prin crearea unui vagin artificial, care permite actul sexual în sens anatomic.

— Chisturile vaginale. Apar de la canalul Gartner, fiind situate la orice nivel al himenului. Se vor diferenţia de chisturile periuretrale, diverticulii uretrali, de ureterocele ectopice şi hidrocolpos.

— Hidrocolposul apare în urma obstrucţiei vaginale deasupra himenului, datorită apariţiei unui sept la mijlocul joncţiunii porţiunii superioare cu mijlocul celei de a treia porţiuni vaginale. Fetiţele cu anomalii anorectale au fistule recto-vaginale sau recto-vezicale. Anomaliile anotectale superioare se asociază cu anomalii ale tractului urinar in $^2/_3$ din cazuri.

Anomaliile uterului şi vaginului (fig. 199) sînt realizate fie prin absenţa contopirii celor două canale Müller, fie prin contopirea parţială a segmentului superior sau inferior.

La nivelul *vaginului* această anomalie realizează vaginul septat sau dublu ;

— dacă septul despărţitor se întinde numai pe o porţiune a vaginului, vorbim de vagin subseptat ;

— în caz de vagin dublu, septul este complet. Acest sept trebuie îndepărtat chirurgical, dacă împiedică actul sexual. În caz de vagin dublu observăm uneori cîte un orificiu uterin extern în fiecare canal ;

— dacă cele două canale Müller rămîn complet separate unul de celălalt, dar se dezvoltă normal şi simetric, este vorba de uter dublu

sau didelf. În caz de contopire incompletă a canalelor Müller, ia naștere uterul bicorn, cînd fiecare corp și col este complet separat unul de celălalt. În acest caz vaginul poate fi dublu subseptat sau unic.

Dacă cele 2 canale Müller se contopesc în porțiunea lor inferioară, rămînînd separate în porțiunea superioară, vorbim de uter bicorn unicol. Gradul cel mai ușor al contopirii incomplete îl constituie uterul arcuat.

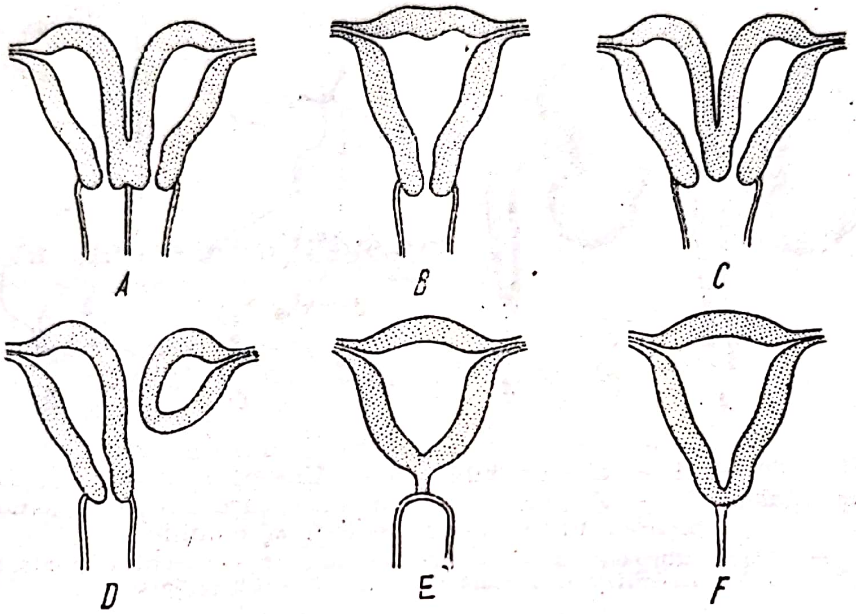


Fig. 199 — **Principalele anomalii ale uterului și vaginului (după J. Langman).**

A — Uter didelf cu duplicația vaginului. B — Uter arcuat. C — Uter bicorn. D — Uter bicorn unicervical cu un corn rudimentar. E — Atrezie de col uterin. F — Atrezie de vagin.

Există anomalii care interesează și cavitatea uterină, împărțind-o în 2 jumătăți, cînd vorbim de uter septat și uter subseptat. Histerosalpingografia ne ajută la stabilirea diagnosticului.

O altă grupă a malformațiilor uterine se produce din cauza lipsei de dezvoltare *(aplazie)* sau dezvoltarea insuficientă *(hipoplazie)* a canalelor Müller. În această grupă întîlnim mai ales malformațiile duble asimetrice :

— lipsa ambelor canale Müller este posibilă numai în caz de lipsă a sistemului urinar ; nu s-a observat la fetițe viabile ;

— este rară lipsa totală a unui canal Müller cînd se formează un uter unicorn. Uneori se dezvoltă ambele canale Müller, însă rudimentare. Dacă unul din canalele Müller se dezvoltă normal, iar celălalt rudimentar ne aflăm în fața unui uter bicorn cu corn rudimentar, ca o malformație asimetrică.

Dintre celelalte malformații congenitale ale organelor genitale amintim absența unui ovar cu hiperfuncția și degenerescența chistică a celuilalt. Absența totală a ambelor ovare și a trompelor la vîrsta adultă este foarte rară. Prezența ovarelor supranumerare nu a fost semnalată.

Anomaliile ureterelor (fig. 200) : megaureterul este o anomalie caracterizată prin ureter larg și dilatat. Megaureterul obstructiv primar

este o manifestare la începutul vieţii, predomină la băieţi, mai ales în stînga. Prezenţa lui bilaterală este comună. Infecţia în aceste cazuri este o complicaţie comună. Megaureterul poate fi sau nu însoţit de reflux ;

— hidroureterul este o dilatare a ureterului consecutivă unei obstrucţii organice la nivelul vezicii sau uretrei ;

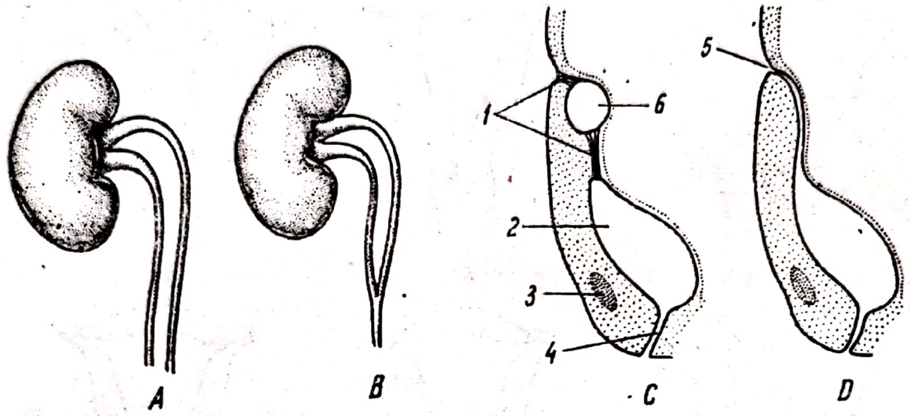


Fig. 200 — *A* — Ureter dublu. *B* — Ureter bifid. *C* — Chist de uracă. *D* — Fistulă de uracă prin care se face comunicarea între vezica urinară şi ombilic.

1 — Uraca fibroasă. 2 — Vezica urinară. 3 — Simfiza pubiană. 4 — Ureterul. 5 — Fistulă de uracă. 6 — Chist de uracă.

— ureterele duplicate, ca incidenţă se întîlnesc la 11/150 nou-născuţi ; anomalia este frecvent bilaterală, egală la ambele sexe, dar infecţia predomină la sexul feminin ;

— ureterele ectopice : sînt variabile după sex, se deschid la nivelul uretrei dorsale, în vagin, la bărbaţi în uretra peniană, în canalul ejaculator. Cistouretrografia ajută în stabilirea diagnosticului. Ureterul ectopic se complică cu ureterocel ; femeile sînt mai des afectate ;

— atrezia ureterelor. Este un viciu grav de dezvoltare care poate atinge ureterul în totalitate sau segmentar. Cînd este bilateral duce la exitus.

Sindromul Prune-Belly. Se caracterizează prin absenţa musculaturii peretelui anterior abdominal, dilatarea tractului urinar şi criptorhidism. Asocierea uropatiei duce la nou-născuţi morţi sau morţi în prima lună în 20% din cazuri, în primii 2 ani în 50%. Anomaliile gastrointestinale se întîlnesc frecvent, mai ales cele prin tulburări de rotaţie. Diverticulul uracei este prezent, o parte din cazuri au atrezie uretrală, refluxul este adesea prezent, uretrele sînt neregulate şi dilatate, displazia renală este prezentă. Tratamentul chirurgical este greu de efectuat. Uneori se execută ureterostomie cutanată pentru a putea stăpîni infecţia, progresiunea dilatării ureterelor şi tulburarea funcţiei renale.

Tumoarea Wilms. Este cea mai comună tumoare malignă a tractului genital urinar, întîlnită la copii între 6 luni şi 3 ani. Interesează ambele sexe în aceeaşi măsură. Este bilaterală în 5—10% din cazuri. Se asociază cu anomalii ca : aniridie, malformaţii genito-urinare. Clinic întîlnim hematurie în 30% din cazuri, febră şi hipertensiune arterială în 60% din cazuri. Urografia ajută la stabilirea diagnosticului.

Malformațiile aparatului digestiv

Dezvoltarea aparatului digestiv

Endoblastul apare în jurul celei de a 8-a zi și formează rapid lecitocelul. La sfîrșitul primei luni, „delimitarea" embrionului imparte lecitocelul în două părți :

— una extraembrionară, vezicula vitelină, și alantoida care vor dispărea aproximativ la 3 luni ;

— alta intraembrionară care va sta la originea tubului digestiv și a glandelor sale anexe : ficatul, pancreasul.

Mezoblastul începînd din a 15-a zi a dezvoltării embrionare după gastrulație va dubla endoblastul și va da naștere tunicilor conjunctivo-musculare și învelișurilor seroase ale tubului digestiv.

Tubul digestiv este inițial închis prin membrana faringiană și membrana cloacală. Membrana faringiană se va resorbi la începutul celei de a 4-a săptămîni, iar derivatele membranei cloacale se vor deschide la sfîrșitul celei de a 9-a săptămîni.

Dezvoltarea tubului digestiv se caracterizează prin : complexitate în partea sa anterioară, faringiană, creștere mare în lungime în porțiunea mijlocie, abdominală, și interferare complexă cu sistemul urogenital în porțiunea sa terminală.

Tubul digestiv primitiv și derivatele sale pot fi împărțite în 4 părți :

— partea cranială a intestinului anterior (de la membrana faringiană la diverticulul traheo-bronșic) ;

— partea caudală a intestinului anterior (de la diverticulul traheo-bronșic la originea mugurelui hepatic) ;

— intestinul mijlociu (de la mugurele hepatic la locul de începere a intestinului posterior) ;

— intestinul posterior (de la sfîrșitul intestinului mijlociu, ce corespunde joncțiunii dintre treimea mijlocie și cea stîngă a colonului transvers, pînă la membrana cloacală).

Partea cranială a intestinului anterior (intestinul faringian). În cursul celei de a 5-a săptămîni a vieții intraembrionare apar o serie de proeminențe în lungul pereților laterali ai intestinului faringian : pungile branhiale endoblastice. În același timp apar 4 proeminențe ectoblastice situate în dreptul celor endoblastice (fig. 201). Între pungile

ecto- şi endoblastice pătrunde ţesutul mezenchimatos care va constitui arcurile branhiale.

Derivatele pungilor ecto- şi endoblastice vor fi următoarele (fig. 202) :

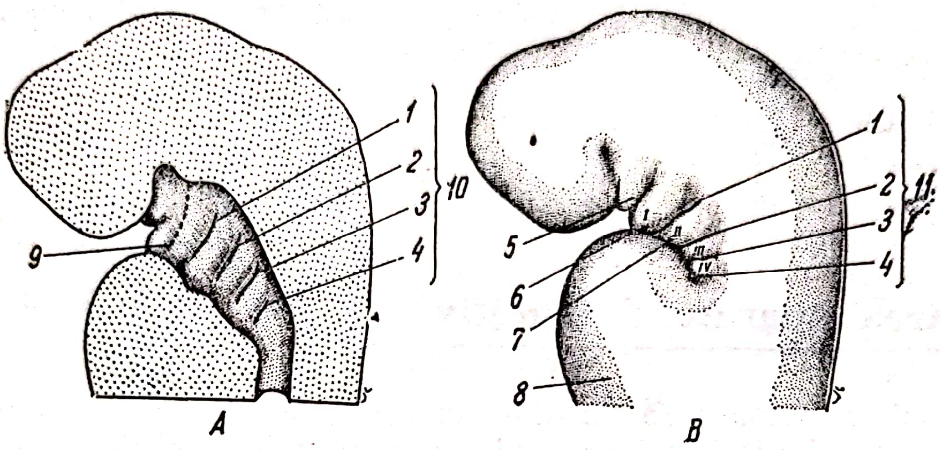


Fig. 201 — Secţiune sagitală prin extremitatea cefalică a unui embrion de 5 săptămîni ; se observă pungile branhiale endoblastice pe peretele lateral drept al intestinului faringian (A), arcurile şi pungile ectoblastice (B) (după J. Langman). *10* — *1, 2, 3, 4,* — Pungile branhiale endoblastice. *11* — *1, 2, 3, 4,* — Pungile branhiale ectoblastice. *5* — Mugurele maxilar superior. *6* — Arcul mandibular. *7* — Arcul hioidian. *8* — Mugurele cardiac. *9* — Linia de inserţie a membranei faringiene.

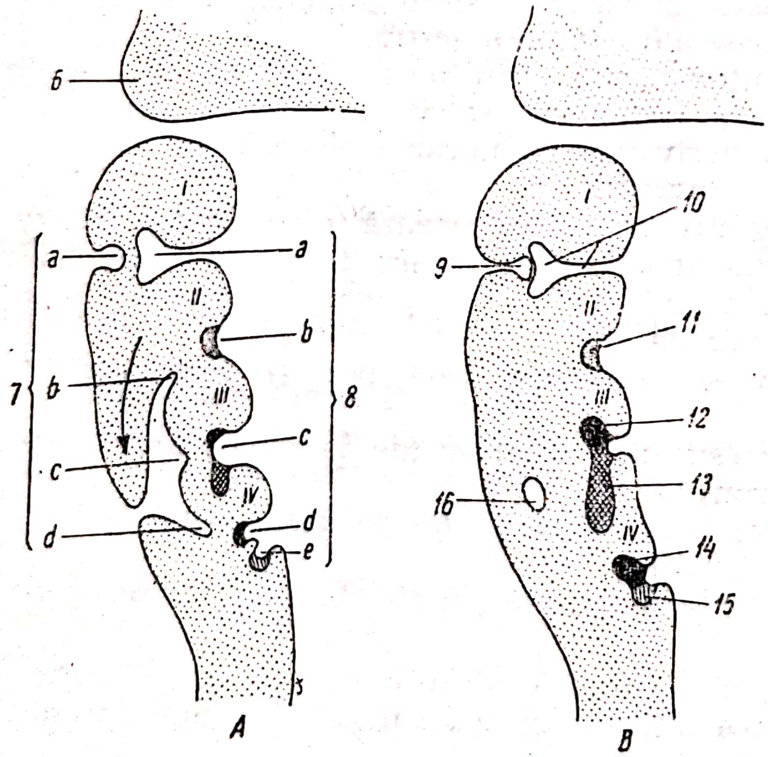


Fig. 202 — Dezvoltarea pungilor branhiale ecto- (A) şi endoblastice (B) după J. Langman).

I — Primul arc branhial.
II — Al doilea arc branhial.
III — Al treilea arc branhial.
IV — Al patrulea arc branhial.
7 — *a, b, c, d, e* — Pungi branhiale ectoblastice.
8 — *a, b, c, d, e* — Pungi branhiale endoblastice.
6 — Procesul maxilar. *9* — Conductul auditiv extern. *10* — Procesul tubo-timpanic. *11* — Amigdala palatină. *12* — Glanda paratiroidă inferioară. *13* — Timusul. *14* — Glanda paratiroidă superioară. *15* — Corpul ultimo-branhial. *16* — Sinusul cervical.

— din prima : cavitatea bucală primitivă, viitoarea ureche medie, trompa Eustachio ;

— din a doua : amigdala palatină ;

— din a treia : glanda paratiroidă inferioară, timusul ;

— din a patra : glanda paratiroidă superioară ;

— din a cincea : corpul ultimo-branhial care va intra în constituţia tiroidei.

De asemenea, din intestinul faringian vor deriva limba şi corpul tiroidei.

Dintre pungile ectoblastice doar prima va participa la edificarea unei structuri definitive : conductul auditiv extern.

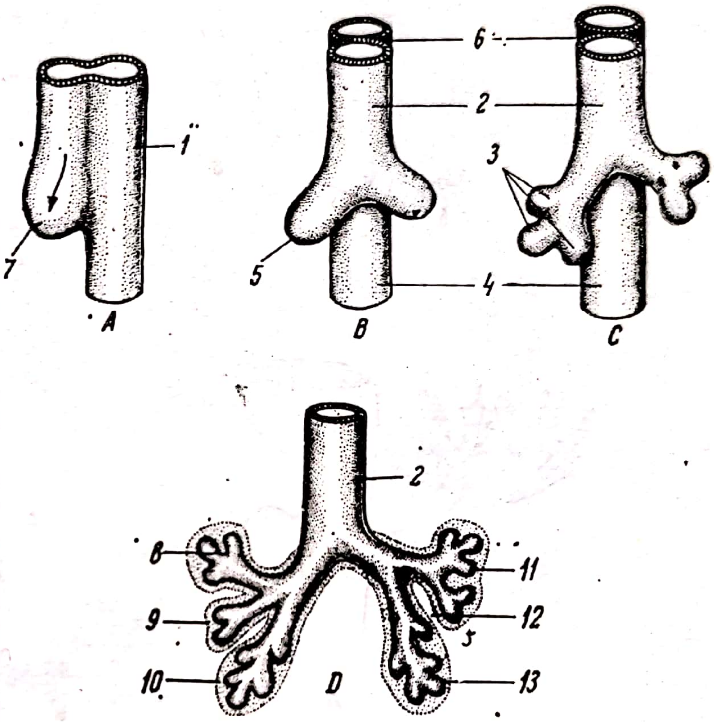


Fig. 202 bis — **Dezvoltarea traheei şi plămînilor.**

A — Embrion de 3 săptămîni — vedere laterală. B — Embrion de 4 săptămîni — vedere ventrală. C — Embrion de 5 săptămîni — vedere ventrală. D — Embrion de 6 săptămîni — vedere ventrală. *1* — Intestinul anterior. *2* — Traheea. *3* — Bronhiile lobare drepte. *4* — Esofagul. *5* — Bronhia primitivă dreaptă. *6* — Septul esotraheal. *7* — Diverticulul respirator. *8* — Lobul superior drept. *9* — Lobul mijlociu drept. *10* — Lobul inferior drept. *11* — Lobul superior stîng. *12* — Scizura interlobară. *13* — Lobul inferior stîng.

Arcurile branhiale vor contribui la edificarea mandibulei, oscioarelor auditive (ciocanul şi nicovala), muşchii masticatori — primul arc, osul scăriţă, apofiza stiloidă a temporalului, corpul osului hioid, o parte din muşchii tiroidieni — al doilea arc, coarnele hioidului, muşchiul stilo-faringian — al treilea arc, cartilajele cricoid, tiroid şi aritenoid ale laringelui — arcurile 4—5—6.

De asemenea, la embrionul de 3 săptămîni, caudal de ultima pungă endobranhială apare mugurele respirator (fig. 202 bis), care va da naştere traheii, bronhiilor şi plămînilor. Iniţial acest diverticul se deschide în intestinul anterior, pentru ca apoi să se separe prin membrana esofago-laterală, cu excepţie la nivelul orificiului laringian.

Malformaţiile care apar la acest nivel sînt : chisturi şi fistule cervicale laterale, fistule preauriculare, anomalii ale limbii şi pulmonilor.

Partea caudală a intestinului anterior (fig. 203) va da naştere esofagului, stomacului, duodenului şi de la nivelul duodenului se va dezvolta mugurele hepatic, ce va genera ficatul şi căile biliare, şi mugurele pancreatic, ce se va diferenţia în pancreas (fig. 204, 205).

În această fază apar următoarele malformaţii : alături de esofag, fistule esofago-traheale, stenoze de pilor, atrofii de căi biliare, pancreas inelar ş.a.

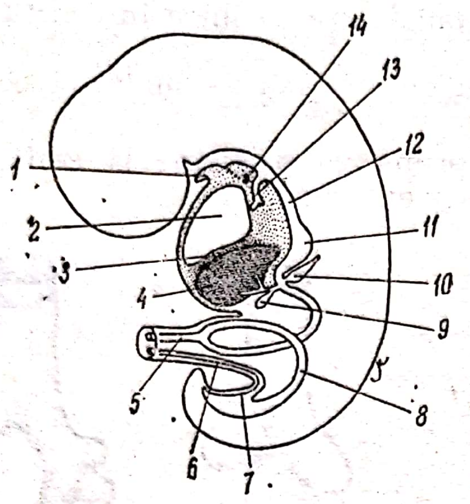


Fig. 203 — Partea caudală a intestinului anterior (după J. Langman).

1 — Limba. *2* — Cavitatea pericardică. *3* — Septul transvers. *4* — Ficatul. *5* — Canalul vitelin. *6* — Alantoida. *7* — Membrana cloacală. *8* — Intestinul posterior. *9* — Vezica liberă. *10* — Pancreasul. *11* — Stomacul. *12* — Esofagul. *13* — Diverticulul traheo-bronşic. *14* — Tiroida.

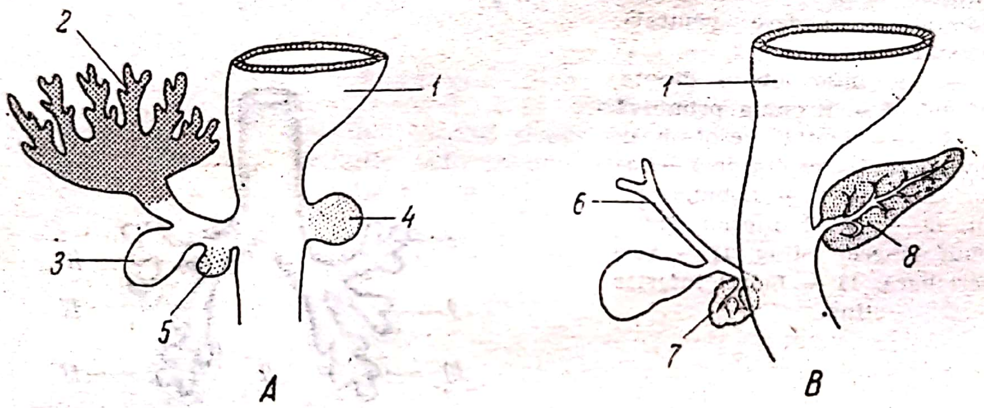


Fig. 204 — Dezvoltarea pancreasului ; stadiu de embrion de 30 de zile (A) şi 35 de zile (B).

1 — Stomacul. *2* — Mugurele hepatic. *3* — Vezicula biliară. *4* — Mugurele pancreatic dorsal. *5* — Mugurele pancreatic ventral. *6* — Canalul hepatic. *7* — Pancreasul ventral. *8* — Pancreasul dorsal.

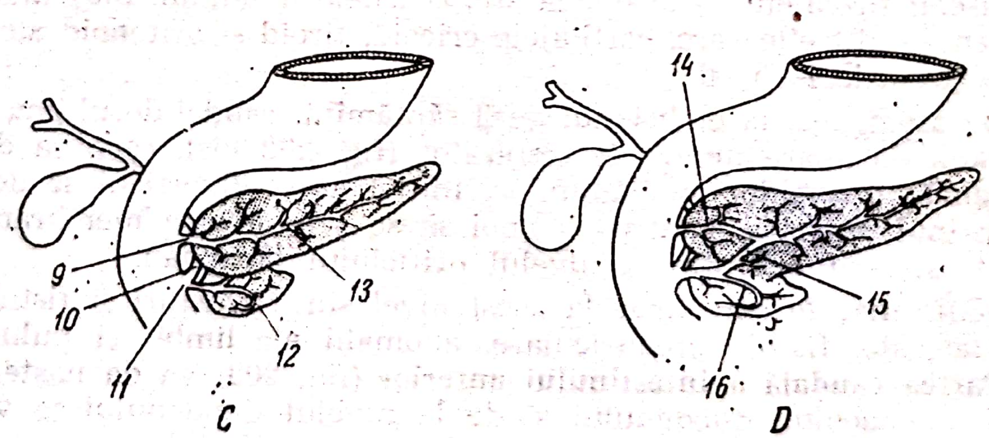


Fig. 205 — Pancreasul în timpul celei de a 6-a săptămîni de dezvoltare (C) şi fuziunea canalelor pancreatice (D).

9 — Caruncula mică. *10* — Canalul coledoc. *11* — Caruncula mare. *12* — Canalul pancreatic ventral. *13* — Canalul pancreatic dorsal. *14* — Canalul pancreatic accesor — Santorini. *15* — Canalul pancreatic principal — Wirsung. *16* — Canalul pancreasului ventral.

Intestinul mijlociu (fig. 206) se va diferenția în segmentul distal al duodenului, jejun, ileon, cec și apendice, colon ascendent, primele $^2/_3$ ale colonului transvers. Diferențierea atît la nivelul intestinului anterior în partea caudală, cît și la cel mijlociu se face prin procese complexe de creștere și rotație care se finalizează în realizarea formei definitive a organelor.

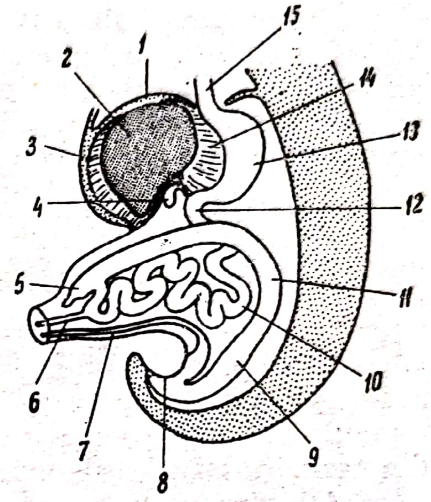


Fig. 206 — Intestinul mijlociu (după J. Langman).

1 — Diafragmul. *2* — Ficatul. *3* — Ligamentul falciform. *4* — Vezicula biliară. *5* — Cecul. *6* — Canalul vitelin. *7* — Alantoida. *8* — Membrana cloacală. *9* — Rectul. *10* — Ansele jejuno-ileale. *11* — Colonul descendent. *12* — Duodenul. *13* — Stomacul. *14* — Micul epiploon. *15* — Esofagul.

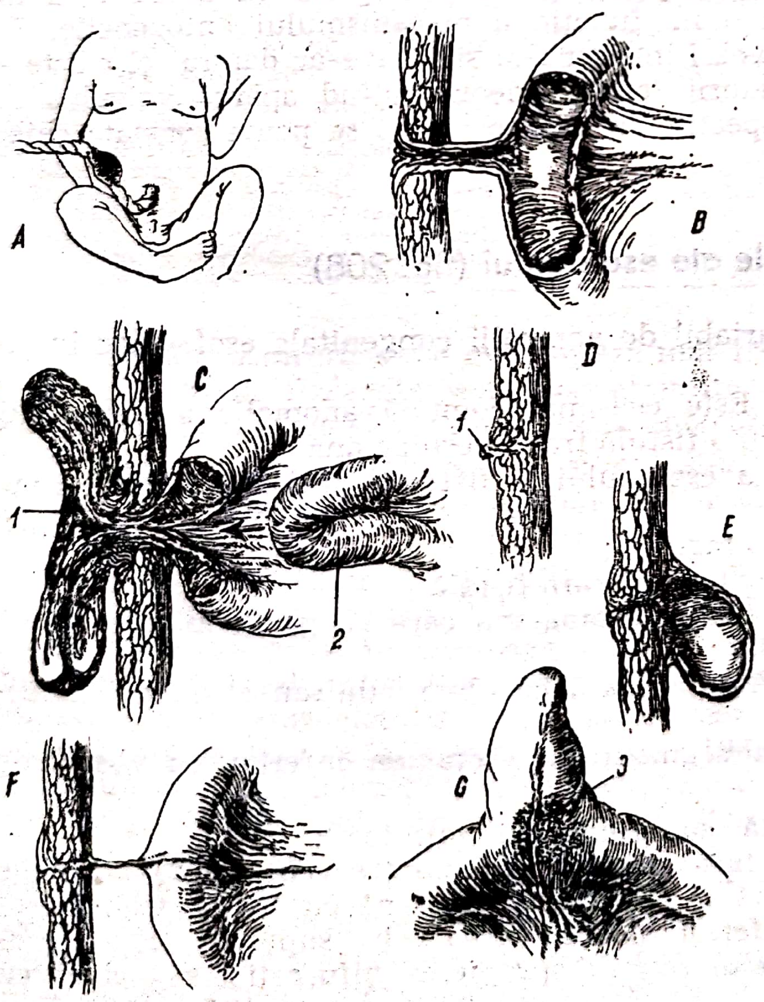


Fig. 207 — Tipuri de malformații ale ductului vitelin (canalul omfaloenteric (după H. Barnett).

A — Chist epitelial în cordonul vitelin. *B* — Fistulă omfalomezenterică. *C* — Prolaps al ileonului proximal și distal ; prolapsul poate să se complice și cu hernie intestinală (*2*). *D* — Polip mucos pe suprafața externă a ombilicului (mucoasa — *1*). *E* — Chist mucos extraperitoneal (poate genera un volvulus). *F* — Persistența arterei viteline (poate genera ocluzie intestinală). *G* — Ulcer peptic (*3*) la nivelul diverticulului Meckel.

În această regiune apar următoarele malformații (fig. 207) : diverticul Meckel, fistule encefalo-enterice, omfalocel, vicii de rotație ale anselor intestinale, atrezii și stenoze intestinale.

Intestinul posterior va da naștere : treimii stîngi a colonului transvers, colonului descendent, sigmoidului, rectului și părții superioare ale canalului anal.

Malformațiile acestui segment sînt : atreziile și fistulele rectale.

Simptomele digestive datorite anomaliilor congenitale pot apărea la orice vîrstă. Multe leziuni sub semnificație majoră sînt asociate cu anomalii ca : imperforație anală, megacolonul congenital. Tratamentul acestor forme anatomo-clinice este uneori nesatisfăcător. Multe cazuri impun efectuarea unei colostomii permanente.

Simptomele de obstrucție ale tubului digestiv apar la începutul vieții, adesea în perioada neonatală. Manifestarea clinică de obstrucție gastro-intestinală este cea mai comună în anomaliile tubului digestiv. Atrezia și stenozele severe cauzează obstacole intrinseci, pe cînd cele extraluminale produc obstacole extrinseci (chisturi, diverticuli). Dacă vărsăturile conțin bilă, obstacolul este sub traiectul biliar. Examenul radiologic ajută foarte mult în stabilirea diagnosticului prin delimitarea nivelului la care se află obstacolul cel mai frecvent, în aproximativ 50% din cazuri la nivelul ileonului terminal.

Atrezia tractului gastro-intestinal se presupune că apare încă în perioada intrauterină, ca o malfuncție a mecanismului ontogenetic. Se pare că leziunile de la nivelul intestinului subțire s-ar datora și existenței unei tulburări circulatorii fetale, uneori putînd apărea volvulus cu gangrena segmentului respectiv. În puține cazuri se poate constata chiar o peritonită intrauterină.

Malformațiile congenitale ale esofagului (fig. 208)

Există un număr variabil de anomalii congenitale esofagiene inclusiv diverticulii.

Atrezia esofagiană. Este cea mai comună anomalie a esofagului, mai ales cînd se asociază cu o fistulă traheo-esofagiană.

Atrezia congenitală a esofagului și fistulele traheoesofagiene comportă mai multe țipuri :

— *tipul I,* absența esofagului ;

— *tipul II,* atrezie esofagiană fără fistulă ;

— *tipul III,* fistulă traheo-esofagiană care se poate manifesta sub următoarele forme (fig. 209) :

— fistulă esofagiană superioară cu obstrucția sau absența segmentului inferior ;

— fistulă la nivelul segmentului esofagian inferior cu obstrucția segmentului superior ;

— fistulă esofagiană superioară și inferioară ;

— *tipul IV,* fistulă fără atrezie. Cel mai frecvent tip de anomalie pare a fi acela care constă în : atrezie esofagiană cu fistulă traheo-esofagiană a segmentului inferior și obstruarea celui superior, fistula esofago-traheală este la nivelul sau în apropierea bifurcației sau chiar cu

prima bronhie. Ca rezultat al acestei obstrucţii superioare, după alimentarea copilului prezintă prompt : regurgitări pe nas şi gură cu dificultăţi de înghiţire chiar a salivei.

Cianoza, şocul şi accesele de tuse apar în urma inevitabilei aspiraţii de alimente sau salivă în aparatul respirator ; uneori poate apărea decesul brusc prin sufocare. Atelectazia şi pneumonia pot apărea în

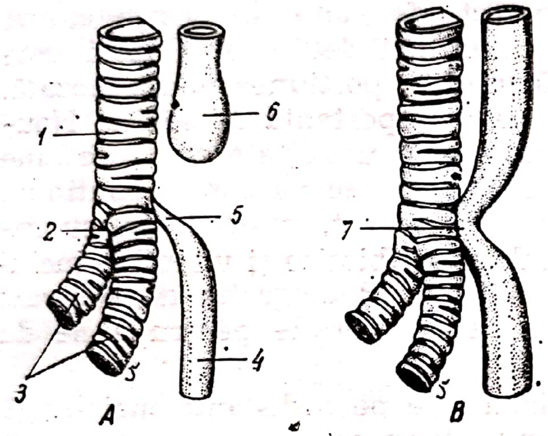


Fig. 208 — Anomaliile de dezvoltare ale esofagului.

A — Atrezia esofagului cu fistulă esofago-traheală. *B* — Extremităţile proximală şi distală ale esofagului în comunicaţie cu traheea printr-un canal fistulos.
1 — Traheea. *2* — Bifurcaţia traheei. *3* — Bronhiile. *4* — Extremitatea distală a esofagului. *5* — Fistulă eso-traheală. *6* — Extremitatea proximală a esofagului. *7* — Dublă fistulă eso-traheală.

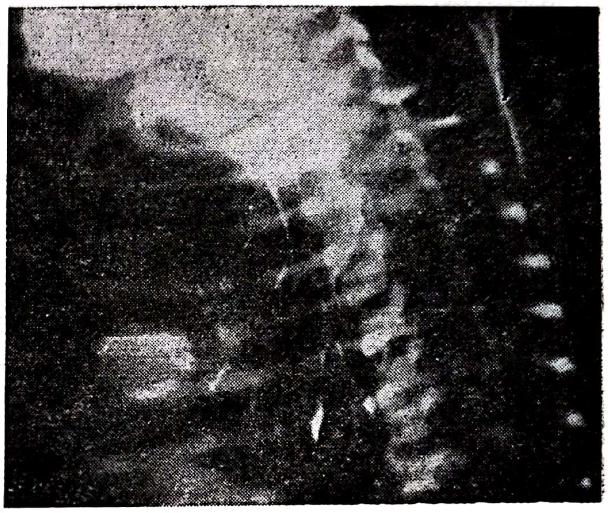


Fig. 209 — Atrezie de esofag cu fistulă eso-traheală (colecţia Spital Oradea).

urma repetatelor aspiraţii şi se evidenţiază mai frecvent în lobul pulmonar superior drept. Prezenţa semnelor amintite mai sus la orice nou-născut trebuie să ne facă să bănuim această anomalie.

Prezenţa timpanismului gastric şi prezenţa la radiografie a aerului în tractul gastro-intestinal superior confirmă prezenţa comunicării traheo-esofagiene.

Supravieţuirile peste 7 zile sînt rare fără tratament chirurgical prompt. În prezent, datorită stabilirii diagnosticului precoce, progreselor deosebite în anestezie şi în chirurgia toracică, acumulării de experienţă şi în urma stăpînirii infecţiilor prin antibiotice, rezultatele sînt mai bune. Se citează supravieţuiri în asemenea cazuri într-o proporţie de 61% pe o statistică făcută între anii 1953—1962 în S.U.A. Rezultatul postoperator depinde de precocitatea intervenţiei, de obicei înainte de 48 de ore şi înainte de a se fi constituit atelectazia sau pneumonia.

Diagnosticul odată stabilit, nu se va administra nou-născutului nimic pe cale orală şi se va face aspiraţia secreţiilor faringiene din 20 în 20 de minute. Menţinerea echilibrului hidroelectrolitic se va face pe cale parenterală. Se va administra nou-născutului profilactic penicilină şi va fi plasat într-un incubator cu umiditate şi cu presiune corespun-

zătoare a oxigenului. Tehnica chirurgicală preferată este cea retropleurală, abordarea făcîndu-se prin incizia peretelui posterior drept (toracotomie), prin secționarea coastei a 4-a. După închiderea comunicării traheale se va face anastomoza termino-terminală a esofagului.

Gastrostomia inițială temporară este uneori necesară. Alimentarea pe cale orală se va începe după 12—14 ore de la operație, cu creșterea cantității în mod gradat.

În cazurile selectate gastrostomia poate fi evitată, mai ales atunci cînd avem o anastomoză esofagiană corect efectuată. În aceste cazuri alimentația pe cale orală se poate începe mai devreme. Uneori este necesară efectuarea de dilatări ale esofagului în porțiunea anastomozată. Tratamentul postoperator imediat este de o importanță deosebită. Nou-născutul se va duce din nou la incubator, la o umiditate și o presiune a oxigenului corespunzătoare. Secreția faringiană se va aspira continuu. Reechilibrarea hidroelectrolitică se va face corect, evitîndu-se suprahidratarea sau deshidratarea. Tratamentul cu antibiotice și vitamine incluzînd și vitamina K se va administra obișnuit. Radiografia de contrast se va face la sfîrșitul săptămînii a 2-a de la operație pentru a ne da seama de calitatea anastomozei.

În cazurile în care atrezia esofagiană este pe o distanță mai lungă și nu se poate face o anastomoză termino-terminală, se va exterioriza porțiunea superioară a esofagului la nivelul gîtului, se va închide fistula traheală și a segmentului esofagian inferior și se va crea imediat gastrostomia. Reconstituirea esofagului se va face ulterior prin interpunerea unui segment de colon sau jejun între esofag și stomac sau între porțiunea superioară și inferioară a segmentului esofagian. Această intervenție este foarte laborioasă și cu o mortalitate foarte ridicată la nou-născuți și copii, de aceea ea nu se va face pînă la vîrsta de 2 ani și jumătate — 3 ani.

În aproximativ 7% din cazurile cu atrezie esofagiană nu există fistulă traheală sau există o fistulă numai în porțiunea superioară a traheei. În aceste cazuri stomacul și intestinul nu conțin gaze, iar segmentul inferior esofagian este rudimentar sau absent ; atrezia de esofag se situează adesea la strîmtoarea aortică (fig. 210). În rare cazuri există fistule traheo-esofagiene în formă de H, fără atrezie, în care diagnosticul este greu de stabilit, deoarece copiii înghit normal. Ei au în schimb perioade de accese de tuse și șoc, uneori însoțite de pneumonie în urma aspirației. Cînd diagnosticul este pus, închiderea chirurgicală a fistulei este obligatorie. În aceste cazuri cinefluorografia are o valoare deosebită.

Cea mai comună complicație postoperatorie cauzatoare de deces la copiii cu atrezie esofagiană și fistulă traheo-esofagiană este atelectazia cu pneumonie. Următoarea complicație în ordinea frecvenței este cedarea suturii de anastomoză, în urma căreia rezultă abces mediastinal cu fistulă esofago-pleurală cu empiem ; sutura secundară a acestor complicații este adesea fatală. Evitarea stricturilor la nivelul anastomozei se face prin utilizarea dilatării cu diferite bujii.

Stenozele congenitale esofagiene. Stenozele esofagiene fără fistulă răspund bine la tratamentul prin dilatare, dar în cazurile severe, în

special în cazurile în care stenoza este extinsă este necesară de obicei corectarea ei chirurgical. Stricturile esofagiene se complică adesea cu spasm, care poate crea un grad de severitate cu apariția unor simptome ca : regurgitarea, senzația de greutate substernală sau lipsa de progresiune a alimentelor. Intensitatea spasmului este în funcție și de starea emoțională a copilului. Pentru medicul care vine în contact cu un asemenea caz, este foarte important să facă o evaluare corectă a simptomelor și o corectă decizie terapeutică. Adesea, uneori, chiar în prezența unor vărsături severe, copiii sînt bine nutriți și nu trebuie să se recurgă la dilatări de lungă durată sau intervenție chirurgicală. Legătura dintre medic și părinți trebuie să fie strînsă și să existe indicații terapeutice corecte, în special de regim alimentar, în perioadele mai critice ale evoluției afecțiunilor.

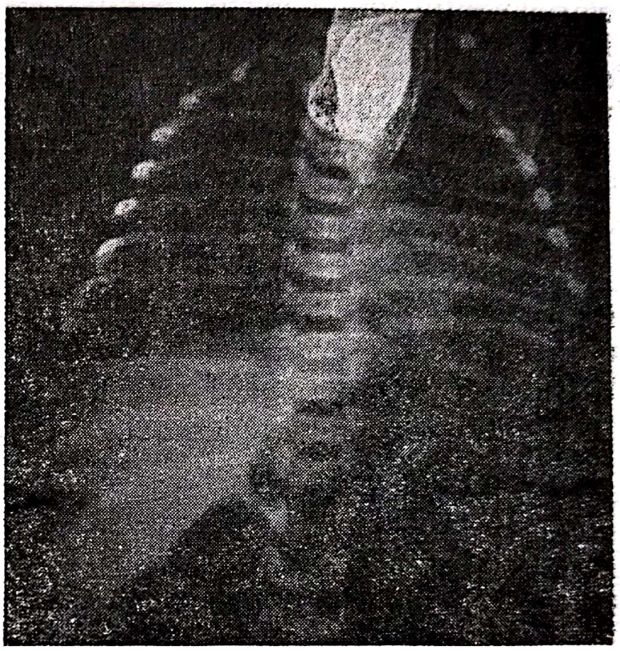


Fig. 210 — Atrezia de esofag la strimtoarea aortică (colecția Spital Oradea).

Duplicarea congenitală a esofagului. Această anomalie poate apare la orice nivel dar apare mai adesea la nivelul celei de a doua treimi a porțiunii inferioare a esofagului. Este o anomalie rară și se manifestă adesea cu semnele unei compresiuni esofagiene cum ar fi disfagia sau hemoragia. Tratamentul afecțiunii este chirurgical cu anastomoză esofagiană termino-terminală.

Megaesofagul (Achalazia). Este o tulburare a funcției motorii a esofagului, caracterizată prin îngustarea orificiului cardiei și dilatația porțiunii toracice. Cauza acestei anomalii este necunoscută. Se bănuiește că ar exista procese toxice sau metabolice care ar produce degenerarea sau distrugerea celulelor ganglionare ale plexului mienteric Auerbach, ceea ce determină disfuncția neuromusculară. Undele motorii segmentare neconcordante nu au efect propulsiv, iar porțiunea vestibulară este incapabilă de relaxare, ceea ce realizează o obstrucție funcțională. Diagnosticul în această afecțiune se face pe baza semnelor clinice (disfagie, regurgitări) și radiologice (îngustarea cardiei, peristaltică anormală, dilatația porțiunii toracice a esofagului). Evoluția afecțiunii este de lungă durată, pînă la aproximativ 30 de ani. Dintre complicațiile mai importante amintim : esofagita, eroziuni și ulcerații, hemoragia, perforația, periesofagita, modificări leucoplazice ale mucoasei esofagiene, cancerul esofagian (coincidență de 3—8% față de normali), bronhopneumonia, abcesele pulmonare prin aspirația conținutului esofagian în tractul respirator și denutriția secundară unei alimentări insuficiente și pierderii alimentelor prin regurgitații. Prognosticul este bun la bolnavii tratați. Cazurile neglijate sau cu dilatație marcată și alungirea esofagului au prognostic rezervat.

Tratamentul afecțiunii este chirurgical și trebuie indicat numai după o terapie medicală bine condusă. Cardiomiotomia (operația lui Heller) dă rezultate bune în 50% din cazuri, satisfăcătoare în 20%, deși pot apare recidive ale bolii. Unii autori recomandă cardioplastie sau rezecția esofagului strîmtat și anastomoza porțiunii inferioare a lui cu segmentul fundic al stomacului.

Diverticulii esofagieni. Sînt dilatații segmentare în formă de sac care comunică cu lumenul esofagului. Îi putem întîlni localizați la nivelul joncțiunii faringo-esofagiene, în segmentul mijlociu sau inferior al esofagului și deasupra esofagului. Din punct de vedere etiopatogenic se constată o creștere a presiunii intraluminale, care produce la nivelul joncțiunii faringoesofagiene o herniere a mucoasei, datorită slăbirii fibrelor oblice și circulare ale musculaturii constrictorului inferior al faringelui. În diverticulii medio-esofagieni, un rol important revine tracțiunilor din afara esofagului de către aderențe inflamatorii. În diverticulii epifrenici se acordă un rol important factorilor genetici, constatîndu-se o creștere a frecvenței lor în unele familii.

Din punct de vedere clinic, semnele care ne atrag atenția sînt jena la nivelul gîtului și tulburări de înghițire. Este caracteristică de asemenea regurgitarea de alimente și mucus în cursul nopții sau după mese, simptom asociat cu tuse și dispnee. Diagnosticul se stabilește prin examen radiologic. Tratamentul este chirurgical prin extirpare și refacerea peretelui într-un singur timp.

Hernia esofagiană hiatală. Această anomalie este recunoscută în urma creșterii frecvenței vărsăturilor în primul an de viață. Poziția anormală deasupra diafragmului a cardiei și porțiunii proximale a stomacului, s-ar datora incompetenței mecanismului sfincterului de la nivelul cardiei. Vărsăturile din perioada neonatală a herniei esofagiene hiatale se aseamănă cu cele din achalazic, iar menținerea copilului în poziție verticală le suprimă. Sînt cazuri cînd hernia este mică și dispare doar cu o terapie foarte simplă de menținere a copilului în poziție adecvată. Mult mai serios decît vărsăturile este refluxul în esofag al acidului clorhidric din sucul gastric, care poate produce o esofagită peptică, mergînd pînă la ulcerații, hemoragie și formarea de stricturi și este una din cele mai comune cauze ale hematemezei la copii.

Diagnosticul herniei esofagiene hiatale se face prin esofagogramă de preferat cu cinefluorografie. Prin această metodă se pune în evidență refluxul gastro-esofagian. Uneori întîlnim hernii mici care necesită examinări radiologice repetate pentru stabilirea diagnosticului. Esofagul scurt congenital este una din cauzele acestei hernii. Uneori esofagul scurt congenital sau stomacul intratoracic congenital pot fi anomalii izolate, dar de obicei sînt rare. Cel mai adesea esofagul scurt se datorește prezenței spasmului și secundar hernierii stomacului și cardiei.

Dacă tratamentul postural nu suprimă vărsăturile sau dacă hematemeza sau obstrucția există în urma spasmului, sau apar stricturi precoce, devine necesar tratamentul chirurgical al herniei prin intervenție chirurgicală transtoracică și repararea herniei. Această operație este asociată cu o mortalitate scăzută chiar în perioada de nou-născut. Dilatarea esofagiană nu este totdeauna eficace și există un real pericol de perforație. În prezența unei afecțiuni de mai lungă durată cu eso-

fagită cu repetate hemoragii și stenoză cicatriceală severă, rezecția porțiunii de esofag și cardia sînt necesare cu interpoziția jejunală pentru a restabili continuitatea. Această operație produce o mortalitate și morbiditate ridicată și nu se va face în primii doi ani de viață.

Hernia paraesofagiană este mai puțin frecventă în comparație cu forma anterioară. Aceste hernii sînt de obicei mai largi, dar cardia rămîne în poziție normală și este competentă. Refluxul gastric nu se produce, deci nu va apare esofagita. Acuzele acestei hernii sînt de natură obstructivă și se rezolvă cu succes prin tratament chirurgical.

Malformațiile gastrice

Uneori stomacul poate fi găsit în cavitatea toracică în urma unei hernii diafragmatice sau a unei eventrații diafragmatice. În aceste cazuri cardia este de obicei în poziție normală, în timp ce curbura mare a stomacului pătrunde prin defectul diafragmatic sau ocupă domul eventrației. În alte cazuri porțiunea superioară a stomacului pătrunde în cavitatea toracică printr-un hiatus diafragmatic congenital larg, constituind hernia esofagiană hiatală. La acești pacienți esofagul are lungimea normală, în schimb stomacul prezintă o deficiență în dezvoltarea embrionară. În anomaliile esofagiene cum ar fi esofagul scurt, care este destul de rar, stomacul tinde să ocupe o porțiune verticală cu porțiunea superioară fixă supradiafragmatic. În *situs inversus*, stomacul poate fi situat de partea dreaptă a abdomenului.

Malformațiile stomacului sînt mult mai puțin frecvente față de celelalte anomalii ale tractului digestiv. Implicarea stomacului poate fi cauza hematemezei sau poate produce chisturi ce pot fi palpate sub forma unor mase remitente în regiunea epigastrică, sau se observă prin examen radioscopic îngustînd lumenul gastric, constituind o obstrucție parțială. Foarte rar observăm o strictură la mijlocul stomacului care divide organul în 2 compartimente. Uneori constatăm prezența diverticulilor gastrici asociați cu defecte ale muscularei, iar ca localizare se întîlnesc la nivelul mucoasei și seroasei. În rare cazuri se constată o atrezie congenitală a pilorului. Această anomalie poate cauza vărsături persistente. Odată diagnosticul stabilit tratamentul se impune în caz contrar decesul survine în cîteva zile datorită deshidratării și în general spolierii organismului de substanțele necesare în menținerea activității organelor vitale.

Mucoasa gastrică se poate întîlni la nivelul diverticulului Meckel sau în orice parte a intestinului, putînd cauza ulcer peptic și hemoragie.

Stenoza pilorică hipertrofică congenitală (fig. 211, 212). Aceasta este o anomalie relativ comună caracterizată prin : vărsături persistente, constipație, scădere în greutate, unde peristaltice gastrice vizibile și palparea unei mase tumorale pilorice în epigastru. Necunoașterea la timp a diagnosticului și netratarea afecțiunii prompt duc la prelungirea morbidității.

Această afecțiune se observă de obicei în primele 2 luni de viață dar adesea în primele 2 săptămîni, numai în cazuri excepționale apare în primele zile după naștere, 4/5 din cazuri apar la sexul feminin și

de obicei primul nou-născut pare a fi afectat. În producerea anomaliei se presupune a interveni factori genetici. Aceasta s-a constatat prin punerea în evidenţă a anomaliei la gemeni. Această anomalie apare cu incidenţă variabilă în diferitele părţi ale lumii. După W a l l g r e n incidenţa anomaliei în Suedia este 1/150 băieţi şi 1/775 fete. Un număr mare de cazuri au fost raportate şi în S.U.A., Anglia şi Nordul Europei.

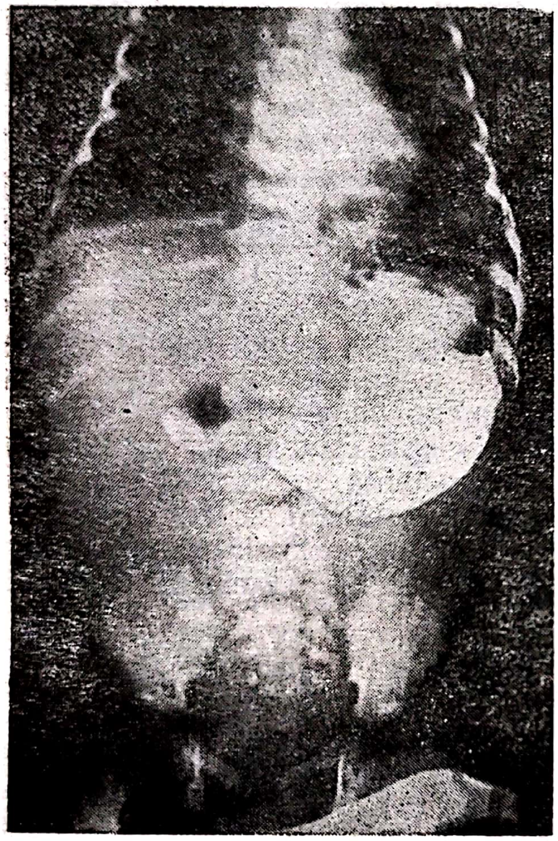


Fig. 211 — Stenoză pilorică hipertrofică congenitală (aspect radiologic).

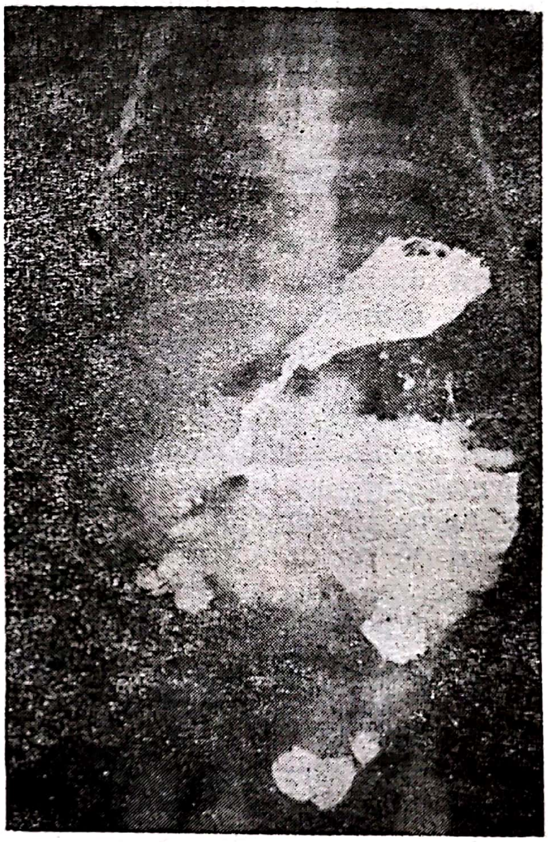


Fig. 212 — Stenoză pilorică cu insuficienţă evacuatoare (colecţia Spital Oradea).

Patogenia anomaliei este nelămurită. O marcată hipertrofie a musculaturii pilorice a fost întîlnită la născuţii morţi, ceea ce indică că acest proces începe înainte de naştere. Sînt descrise cazuri la care hipertrofia pilorică a debutat şi după naştere. Unii autori susţin că hipertrofia musculaturii pilorice apare prima şi mai tîrziu spasmul. Alţii cred că hipertrofia musculaturii netede apare secundar spasmului, şi că primul rol l-ar avea spasmul, de aceea şi indică o terapie antispastică. Cercetări multiple au pus în schimb în evidenţă în această boală degenerarea celulelor nervoase din plexul mienteric şi care pare a fi datorită stimulării excesive vagale. Natura acestui stimul este necunoscută.

Din punct de vedere clinic de obicei simptomele apar între săptămîna a 2-a—a 3-a de viaţă, rar în primele zile, dar poate apare şi peste 12 săptămîni după naştere. Debutul tardiv al bolii este observat de obicei la nou-născutul prematur. Vărsăturile sînt caracteristice, de scurtă durată, devin apoi vărsături proiectate cu forţă. Alimentaţia regur-

gitează pe nas. Vărsăturile sînt alimentare și nu conțin bilă. Uneori vărsăturile sînt în cantitate mai mare, datorită retenției gastrice mărite. Ca număr ele variază între 1—8 pe zi. În urma acestor vărsături copiii se deshidratează, pielea devine uscată, puțin elastică și urina scade în cantitate. Scăderea acidului gastric duce la alcaloză, hipokaliemie și uneori la tetanie. Din punct de vedere electrolitic se constată o reducere marcată în plasmă a clorului și creșterea bicarbonatului. Constipația este de regulă. Greutatea copilului este în scădere, datorită tulburării de nutriție și este un ghid important în urmărirea evoluției afecțiunii. Mai evidentă este diminuarea grăsimii subcutanate, față de țesutul muscular. Dacă se pierde peste 1/4 din greutate situația devine critică, putînd apare tulburări în reglarea termică.

Un semn caracteristic este prezența undelor peristaltice gastrice la nivelul epigastrului, ce apar după alimentație. Undele peristaltice încep în cadranul superior stîng și evoluează spre dreapta. Palparea unei formațiuni tumorale în regiunea epigastrică la cazurile cu stenoză pilorică congenitală se întîlnește într-un procent ce variază între 68—100% din cazuri, depinzînd de pacienți și experiența examinatorului. Retenția gastrică apare evidentă la 3 ore după alimentație, adesea chiar la 2 ore. Retenția gastrică poate fi estimată prin aspirația conținutului gastric și măsurarea lui.

Diagnosticul afecțiunii se stabilește ușor după cîteva zile de urmărire a cazului, debutul după naștere cu simptome care progresează și absența bilei în vărsături fiind semne caracteristice. Prezența undelor gastrice peristaltice și palparea unei mase pilorice confirmă diagnosticul și tratamentul trebuie început devreme. În cazurile atipice examenul radiologic este important, acest examen clarificînd cu certitudine diagnosticul.

Această anomalie se poate confunda cu afecțiunile sistemului nervos unde vărsăturile sînt frecvente ; de asemenea, cu obstrucțiile duodenale congenitale sau ale intestinului subțire, care se manifestă prin vărsături forțate ; dacă obstrucția este sus situată, putem întîlni chiar unde peristaltice gastrice. În cazurile cu stenoze duodenale congenitale prin compresiune date de benzi congenitale, semnele apar curînd după naștere, vărsăturile conțin bilă, cu excepția acelora care sînt localizate supraampular.

Tratamentul afecțiunii este chirurgical în majoritatea clinicilor cu renume din lume. Majoritatea centrelor pediatrice din lume raportează în prezent o mortalitate sub 1% și se insistă asupra importanței tratamentului pre- și postoperator, acordîndu-se o importanță deosebită corectării tulburărilor metabolice. Metoda Fredet-Ramstedt este acceptată de majoritatea autorilor. Este indicat și un tratament cu antispastice alternativ cu cel chirurgical. Este de preferat preparatul Eumydrin (atropin-nitrat-metil). Acest preparat poate avea și efecte neplăcute cum ar fi : midriaza, roșeața feței, uscăciunea gurii și febră. Uneori poate produce distensie abdominală prin atonie gastrică sau ileus paralitic. Acest medicament a fost înlocuit cu Skopolate (metil-nitrat de scopolamină care scade tonusul gastric). Acest tratament va fi utilizat temporar, tratamentul chirurgical fiind cel de bază.

Malformațiile intestinului subțire

Anomaliile intestinului subțire sînt foarte variate și se manifestă clinic în perioada neonatală cu fenomene de obstrucție intestinală.

Atrezia și stenozele intestinale. Obstrucția intrinsecă a intestinului poate varia de la o îngustare a lumenului pe o distanță mai scurtă sau mai lungă la obstrucție parțială prin prezența unor diafragme ce pot produce o ocluzie completă ; de asemenea pot apare segmente intestinale lipsite de lumen sau o deficiență totală în formarea intestinului.

Atrezia intestinală evidentă este cel puțin dincolo de ligamentul lui Treitz, provenind de la tulburarea patologică intrauterină, ce duce la distrugerea unei porțiuni intestinale. Cauzele care au fost demonstrate pe cazuri patologice, în laboratoare, și prin operații pe diferiți feți în uter, au arătat prezența ocluziei vaselor mezenterice, volvulus, hernii și strangulări datorită peretelui abdominal. Absența unui fragment duodenal este mult mai rară decît a unui segment de intestin distal.

Teoria veche a insuficienței canalizării unui segment intestinal este dezvoltată și în prezent. Obstrucția intestinală neonatală este rezultatul unor leziuni extrinsece ale intestinului și se observă în : pancreasul anular, tulburări în rotația intestinală, în hernii și în special în hernia diafragmatică.

Obstrucția duodenală neonatală. Această anomalie are semne radiologice clasice cum ar fi : prezența unui nivel lichidian în stînga în stomac și un alt nivel în dreapta datorită dilatării duodenului cu absența aerului. În majoritatea cazurilor în această anomalie obstrucția este parțială și distală de ampula Vater și vărsăturile conțin bilă (fig. 213). În aceste cazuri vărsăturile debutează cu cîteva ore după naștere, exceptînd obstrucția completă. Mecanismul de producere este prezența unui diafragm al mucoasei care poate fi perforat la centru sau nu. Această anomalie se întîlnește în 35% din cazurile de sindrom Down. Obstrucția duodenală poate fi provocată de diferite alte cauze ducînd la stenoze parțiale sau totale duodenale care îmbracă diferite aspecte radiologice (fig. 214).

Pancreasul anular. Această anomalie ce cauzează obstrucție duodenală se datorește formării unui inel de țesut pancreatic ce înconjoară duodenul ca un inel și s-ar datora fuziunii porțiunii dorsale și ventrale pancreatice. Ceea ce este curios în această anomalie este faptul că acuzele apar doar în viața adultă. Într-un număr mare din cazuri găsim însă asociată și o obstrucție duodenală intrinsecă. Aspectul radiologic este similar celui din atrezia duodenală, dar sediul obstrucției este de obicei în porțiunea a 3-a duodenală și obstrucția poate fi completă și incompletă.

Atrezia duodenală se tratează chirurgical prin duodeno-jejunostomie sau duodeno-duodenostomie. Pancreasul anular este tratat similar. În aceste cazuri însă pot apare complicații cum ar fi : pancreatita, fistula pancreatică, iar prin dezlipirea pancreasului de duoden pot apare procese inflamatorii secundare ce duc la obstrucție.

Obstrucția duodenală prin benzi Ladd. Benzile peritoneale de la rotarea incompletă sau nerotarea cecului în cadranul superior stîng al cavității peritoneale în cadranul drept superior, prin această traversare,

produc obstrucția duodenului ce se manifestă cu semnele obstrucției duodenale incomplete (fig. 213). Diagnosticul se stabilește radiologic.

Anomaliile de rotație. Omfalocelul este o anomalie des asociată cu atrezia intestinală și anomalii de rotație intestinală. Anomaliile de rotație care pot apare independent de omfalocel constau din : rotație

Fig. 213 — Stenoză duodenală parțială (colecția Spital Oradea).

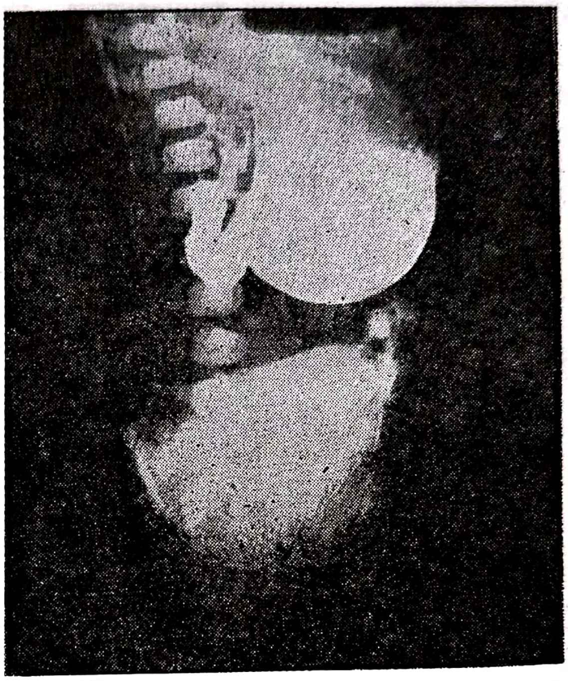
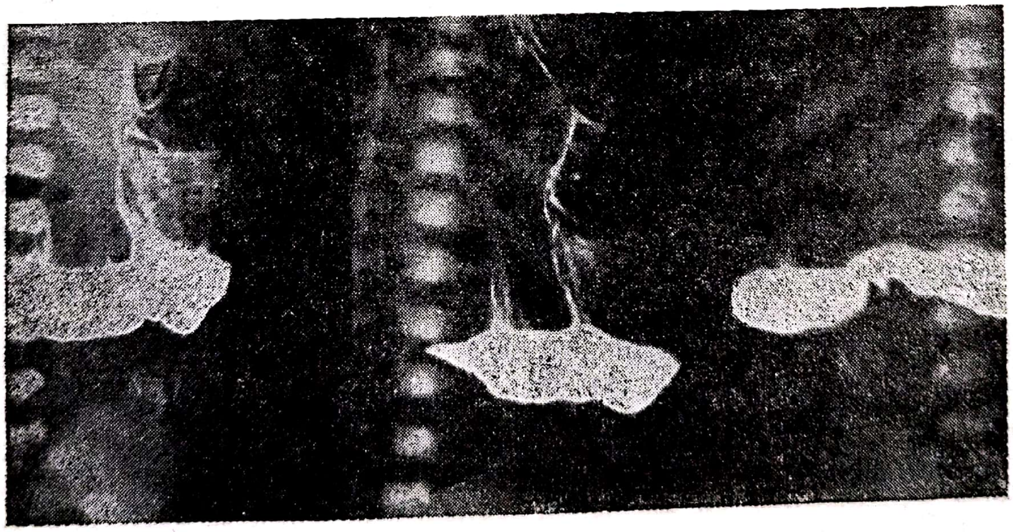


Fig. 214 — Stenoză duodenală completă (colecția Spital Oradea).



incompletă, nerotație sau rotație inversă. Obstrucția intestinală ce apare ca rezultat al unei rotații incomplete poate fi cauzată de bride peritoneale ce pornesc de la cec în cadranul superior stîng, de la peritoneul parietal posterior din dreapta, strangulînd duodenul, care nu este rotat și care coboară în jos înspre dreapta. Alte obstrucții comune sînt cele în urma volvulusului în care mezenterul nu este fixat. Distensia abdominală apare cînd circulația intestinală este compromisă și apare o masă

necrotică la nivelul leziunii intestinale ce devine vizibilă și palpabilă, iar clinic semnele subiective sînt foarte grave, de șoc.

În perioada neonatală tratamentul obstrucțiilor intestinale datorită anomaliilor de rotație este de urgență.

Atrezia jejunului și ileonului. Tabloul clinic al atreziei jejunale și a ileonului ce cauzează obstrucția intestinală în perioada neonatală nu este specific (lipsesc vărsăturile, distensia și scaunul). Obstrucția intestinală înaltă se manifestă la început prin vărsături. Obstrucția joasă prin distensie și dilatarea anselor. Hidramniosul este comun cu orice obstrucție intestinală. În această anomalie diagnosticul se face radiologic, el fiind caracteristic (fig. 215). În aceste cazuri operația este de urgență. Supraviețuiri de 70—80% sînt de așteptat în asemenea cazuri, ele depinzînd de forma anomaliei, de asocierea cu alte anomalii sau de întîrzierea operației. L o u w din Africa de Sud raportează 94% supraviețuiri pe un număr de 33 copii.

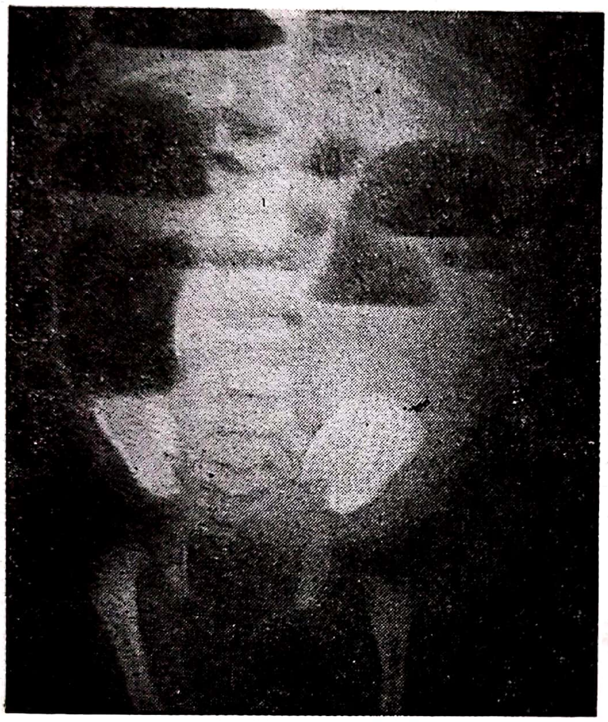


Fig. 215 — Atrezii multiple de ileon și colon (aspect radiologic) (colecția Spital Oradea).

Ileusul meconial, peritonita meconială, pot fi cauzate de anomalii ale tractului intestinal cum ar fi atreziile, uneori sînt descrise chiar perforații neonatale.

Duplicarea tractului intestinal. Această anomalie se manifestă prin invaginarea unei porțiuni a intestinului subțire în alta. Semnele clinice se datoresc distensiei, formei și tulburărilor chisturilor enterice formate ce duc la obstrucție prin compresiune a intestinului sau se manifestă prin hemoragie cînd chisturile sînt la nivelul mucoasei gastrice și comunică cu mucoasa intestinală putînd produce ulcer peptic. Tratamentul în aceste cazuri este rezecția chisturilor. Explicarea acestei anomalii pare a fi o incompletă canalizare a intestinului.

Asemenea anomalii există la nivelul mediastinului ca duplicații ale esofagului care se opresc la nivelul mucoasei gastrice sau depășesc diafragmul comunicînd cu lumenul intestinului subțire. Aceste chisturi sînt variabil asociate cu anomalii vertebrale. Duplicarea completă a colonului este adeș asociată cu anomalii vertebrale și cu duplicații ale vezicii și uretrei, a orificiului anal sau fistule. Asocierea aceasta de mai multe anomalii ridică probleme complicate de patogenie.

Diverticulul Meckel și persistența canalului vitelin (fig. 207). Acest canal se închide treptat între săptămînile 7—12 de viață intrauterină. Uneori orice porțiune sau chiar în totalitate canalul omfalo-mezenteric poate persista sub diferite aspecte putînd produce volvulus sau chiar

fistule. Cea mai importantă anomalie este diverticulul M e c k e l care poate apare la orice nivel proxim al valvulei ileo-cecale. Incidența acestei anomalii este de 1—2%. Poate fi asemănător apendicelui, cu o bază largă de implantare. Acuzele anomaliei pot îmbrăca 2 forme :

— asemănătoare apendicitei, cînd avem de-a face cu un proces inflamator (diverticulită) ;

— cu semnele unui ulcer peptic, datorită prezenței unei mucoase gastrice ectopice. Unele perforează, dar cel mai comun semn este sîngerarea. La copii durerea discretă însoțită de o hemoragie care se elimină în scaun sub formă de sînge proaspăt și absența hematemezei sugerează un ulcer peptic asociat cu diverticulul M e c k e l. Hemoragia repetată este un semn comun, operația devenind necesară în cazurile cronice. Suspectăm prezența diverticulului după ce am făcut un studiu amănunțit al stomacului și colonului și constatăm datele arătate mai sus. În cazurile acute cu hemoragie masivă, operația se impune fără un examen prea amănunțit. Rezecția diverticulului este de obicei curativă, dar în cazurile cu bază largă de implantare, uneori necesită și rezecție intestinală parțială. Diverticulul M e c k e l este prezent și explică în cea mai mare parte invaginația intestinală.

Chisturile mezenterice. Aceste anomalii produc simptome mecanice caracteristice obstrucției intestinale direct prin compresiunea lumenului ori prin volvulus. Conținutul lor poate fi diferit : chilos, filant, cremos sau limfatic. Chisturile limfatice sînt uniloculare cu perete subțire, adeseori apar ca limfangioame difuze. Diagnosticul se bazează pe semnele unei ocluzii intestinale sau în urma unui proces inflamator apărînd semne ce simulează apendicite. Fixarea de intestin are o bază largă, uneori fiind necesară rezecția de intestin concomitent cu rezecția chistului.

Boala Hirschsprung. Mezocolonul aganglionic congenital (fig. 216). Mezocolonul aganglionic congenital este o malformație a sistemului parasimpatic, caracterizată prin : absența celulelor ganglionare, intramurale din submucoasă (Meissner și plexul mienteric Auerbach) ce produce tulburare în evacuarea conținutului intestinal. Porțiunea proximală normală a intestinului devine destinsă, se dezvoltă megacolonul iar porțiunea distală este îngustă. La mai mult de jumătate din pacienți anomalia este localizată la mijlocul colonului sigmoid, aproximativ 10—15% din cazuri au anomalie extinsă dincolo de partea stîngă a colonului într-un procent mai mic este interesată o parte sau tot intestinul subțire, care este aganglionic. Frecvența raportată în populație este cam 1/5 000. Explicarea genetică a acestei anomalii rezidă în faptul că incidența familială oscilează între 2—4% interesînd cu preponderență sexul masculin și este asociată cu sindromul Down.

Cele mai comune manifestări clinice ale acestei anomalii sînt : eliminarea tardivă a meconiului, la care se asociază distensia abdominală ce apare în prima zi de viață. Aceasta se poate complica cu perforația colonului proximal, cecului sau apendicelui, dacă sînt destinse și cu pereți subțiri. A doua manifestare comună în prima săptămînă de viață este diareea repetată și persistentă, datorită unei enterocolite secundare. Apare mai des la copiii la care segmentul aganglionic este mai

mare. Peritonita, ulcerul mucoasei și septicemia apar frecvent în aceste condiții, iar mortalitatea este aproape 75%. La copiii mai mari predomină distensia și retenția conținutului intestinal. Malnutriția, anemia, hemoragia rectală datorită ulcerului de la nivelul colonului și stazei, enteropatie prin care se pierd proteine, infecții repetate, constituie complicații frecvente ale bolii.



Fig. 216 — Megacolon congenital — Hirschprung.



Fig. 217 — Boală Hirschprung (aspect radiologic).

Diagnosticul se va stabili prin examen radiologic și biopsie rectală. Examenul radiologic înainte de vîrsta de 4 săptămîni nu pune în evidență zona de tranziție. Radiologii bănuiesc acest diagnostic dacă constată dificultăți și întîrzieri în evacuarea bariului (substanța de contrast) (fig. 217). Biopsia rectală prin aspirație a devenit uzuală. În mîini experimentale demonstrarea celulelor ganglionare submucoase „Meissner" pot exclude anomalia. Diagnosticul se mai poate stabili și manometric prin punerea în evidență a discordanței dintre prezența motilității sau absența ei la unul din cele două segmente intestinale. În perioada acută conduita de urgență este combaterea tulburărilor hidroelectrolitice, corectarea hipoproteinemiei și combaterea infecției. Tratamentul chirurgical constituie cel mai bun procedeu, căutînd să stabilească o defecație regulată și spontană menținînd o contență normală. Rezultatele depind mult și de experiența chirurgului. Există azi mai multe tehnici operatorii ca : sfincterotomia, dilatarea sfincterului, corectarea achalaziei sfincteriene. Majoritatea deceselor apar în urma lipsei de corectare a tulburărilor de nutriție și a echilibrului hidroelectrolitic. Cel mai important factor de deces preoperator este enterocolita pseudomembranoasă. Această complicație nu este rară nici postoperator. Cauza ei și tratamentul nu se cunosc.

Malformaţiile anorectale

Dacă ne referim la frecvenţa imperforaţiei anale care pare a fi cea mai comună anomalie congenitală, ea apare aproximativ la 1/5 000 naşteri. Aceasta constă în leziuni foarte variate, de la stenoze medii ce necesită doar o simplă dilatare pînă la deformări foarte complexe, care constituie probleme descurajante privind terapeutica.

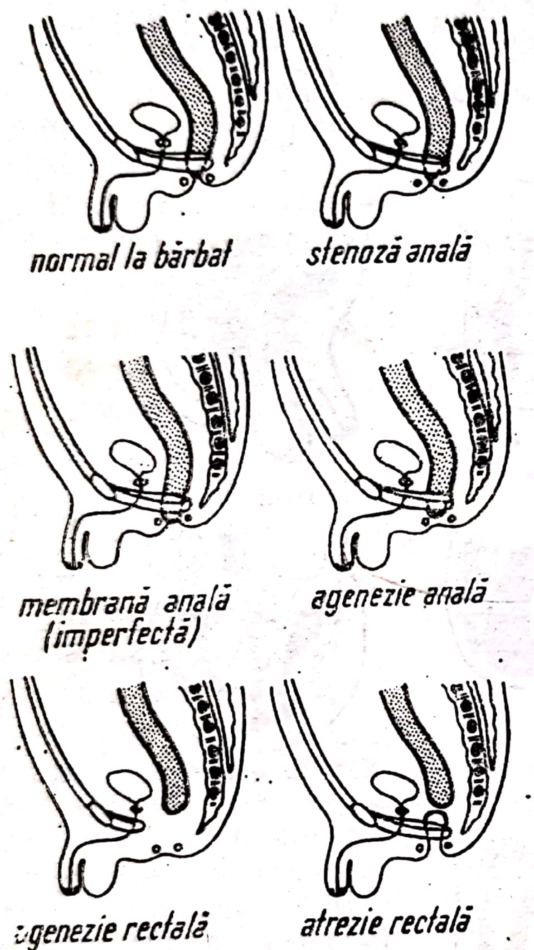


Fig. 218 — Clasificarea anomaliilor ano-rectale (după H. Barnett).

L a d d şi G r o s s au descris de la început 4 tipuri de malformaţii. Recent s-a modificat această clasificare, fiind nevoie să se ţină cont de manifestările clinice, derivarea embriologică, şi de forma anatomică.

Noua clasificare împarte anomaliile tot în 4 grupe, doar grupa 3 se subîmparte în grupa „A" (anomalii joase sau agenezia anală) şi grupa „B" (anomalii înalte sau agenezia rectală) (fig. 218, 219). Este important să facem această subîmpărţire deoarece în anomaliile înalte morbiditatea şi mortalitatea şi asocierea cu anomalii urologice şi vertebrale este mai mare faţă de anomaliile joase. În anomaliile joase intestinul poate fi plasat puborectal iar rezultatele operatorii sînt mult mai bune. Fistulele la femei şi bărbaţi îmbracă diferite aspecte (fig. 220, 221).

Tipurile I, II şi III, cuprind anomalii datorită tulburărilor în dezvoltarea embriologică a anusului şi perineului. Tipul III B se datoreşte unei anomalii embriologice rectale şi anale. Tipul IV pare a nu fi datorit unui defect embriologic. Această anomalie pare a fi explicată ca o atrezie secundară în urma unui accident vascular în timpul formării normale a intestinului. Diagnosticul se stabileşte de cele mai multe ori imediat după naştere prin examenul atent al regiunii perineale. In tipurile I—IV deschiderea orificiului anal este normal localizată, examenul digital stabilind diagnosticul. Orificiul anal poate fi imperforat, cum ar fi în anomalii de tip II (imperforaţia anală membranoasă). În anomaliile de tip III A şi III B există o depresiune anală unde ar trebui să găsim orificiul anal. Această depresiune în unele cazuri este evidentă, în altele nu. La acest nivel tegumentele sînt cu mult mai pigmentate faţă de cele din jur. Peste $^3/_4$ din cazuri au o deschidere anormală a intestinului cum ar fi : fistule perineale, vaginale, uretrale sau

vezicale ca în fig. 220. La sexul masculin prezenţa meconiului prin uretră confirmă existenţa unei comunicări recto-urinare.

Principalele anomalii anorectale sînt :

I. stenoza anală ;

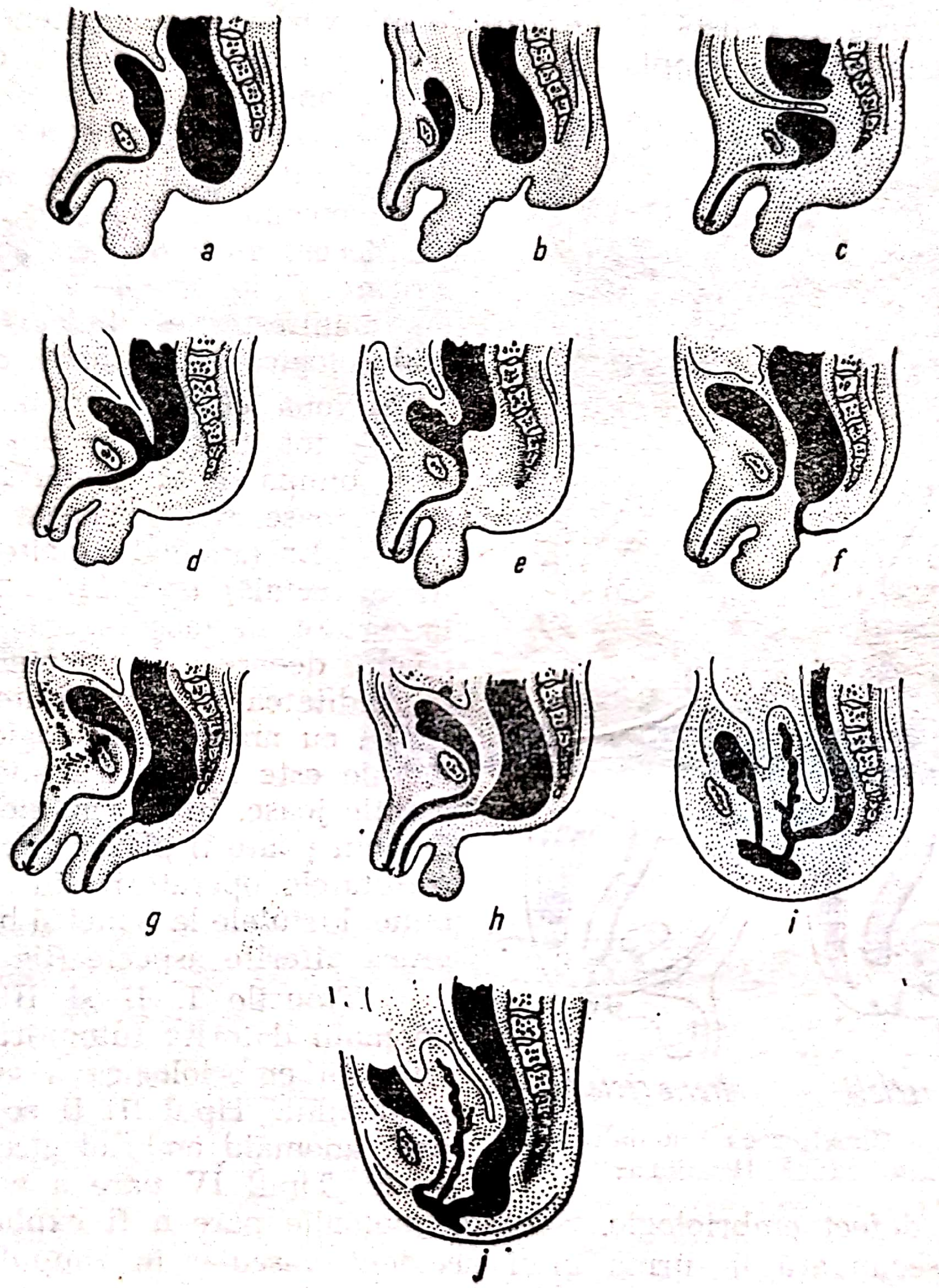


Fig. 219 — Malformaţiile ano-rectale (după Törö şi Csaba). *a* — Atrezie anală simplă. *b* — Atrezie rectală simplă. *c* — Atrezie ano-rectală. *d* — Atrezie ano-uretrală. *e* — Atrezie ano-vezicală. *f* — Atrezie ano-perineală. *g* — Atrezie ano-scrotală. *h* — Atrezie ano-sub-uretrală. *i* — Atrezie ano-vaginală. *j* — Atrezie ano-vestibulară.

II. imperforaţia *anală membranoasă* (fig. 222) ;

III. agenezia ano-rectală, care poate fi :

A. **Agenezia anală :**

— *la sexul feminin :*

1. cu fistulă ano-perineală ;

2. fără fistulă.

Alte anomalii legate de sexul feminin sînt : anusul perineal ectopic și anusul vulvar.

— *la sexul masculin:*

1. cu fistulă :

a) anoperineală

b) ancuretrală bulbară sau membranoasă ;

2. fără fistule.

Alte anomalii la sexul masculin sînt : anusul perineal ectopic, anus acoperit tegumentar.

B. **Agenezia rectală :**

— *la sexul feminin :*

1. cu fistulă :

a) rectovestibulară;

b) rectovaginală ;

c) rectocloacală ;

2. fără fistulă.

— *la sexul masculin:*

1. cu fistulă :

a) recto-uretrală ;

b) recto-vezicală ;

2. fără fistulă.

C. **Atrezia rectală.**

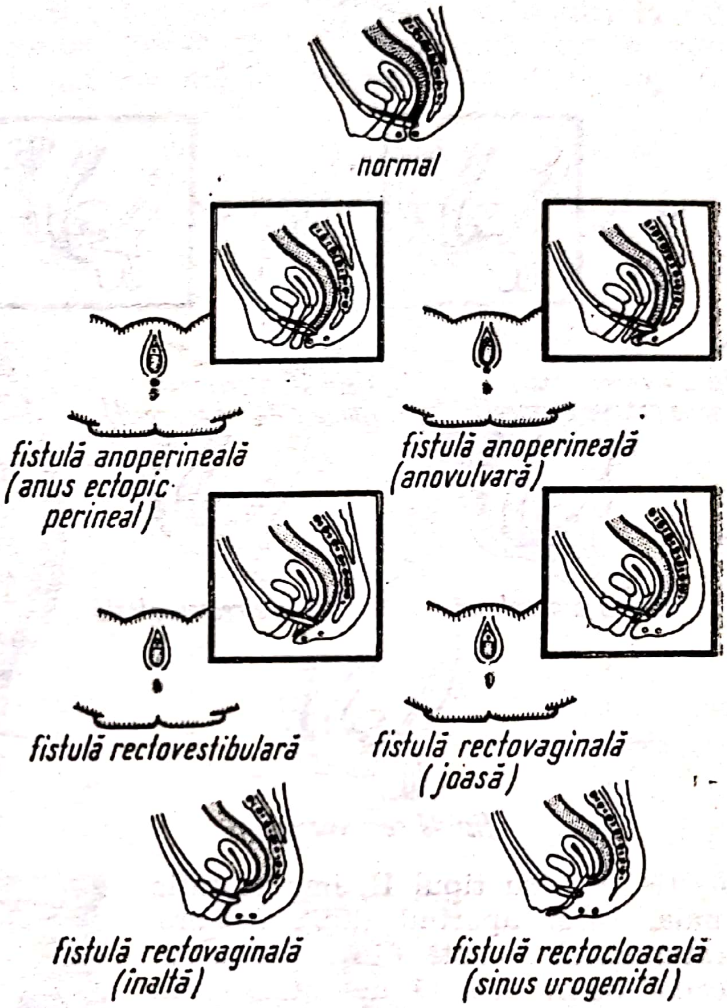


Fig. 220 — Categorii de fistule anorectale la femeie.

Tipul III A și III B de agenezie anală și rectală constituie aproximativ 90% dintre toate anomaliile. Aproape toate femeile au prezente fistule ce comunică cu perineul sau vaginul, dar nu cu tractul urinar. Obișnuit întîlnim fistule uretrale, mai rar vezicale, aproximativ la 70% din cazuri la sexul masculin. Examenul radiologic are o importanță în stabilirea diagnosticului, mai ales în imperforația anală ce se asociază cu anomalii vertebrale sau urologice. Anomalii ale coloanei vertebrale lombosacrate se întîlnesc în peste 50% în anomaliile de tip III B cu defecte neurologice prezente. Anomaliile urologice se întîlnesc într-un procent de 70%. În aceste cazuri se impune o pielografie intravenoasă pentru stabilirea diagnosticului. Aproape 40% din cazuri au alte anomalii și aproximativ jumătate din ele sînt foarte serioase. Cele mai comune asocieri de malformații sînt : anomaliile cardiace, atrezia esofagiană, hidronefroza, malformațiile coloanei vertebrale. Tratamentul este în funcție de tipul anomaliei. Pentru tipul I stenozele anale tratamentul este simplu, constînd în dilatarea treptată a orificiului anal o perioadă de 3—6 luni. Uneori rezultă stricturi serioase ce necesită ano-

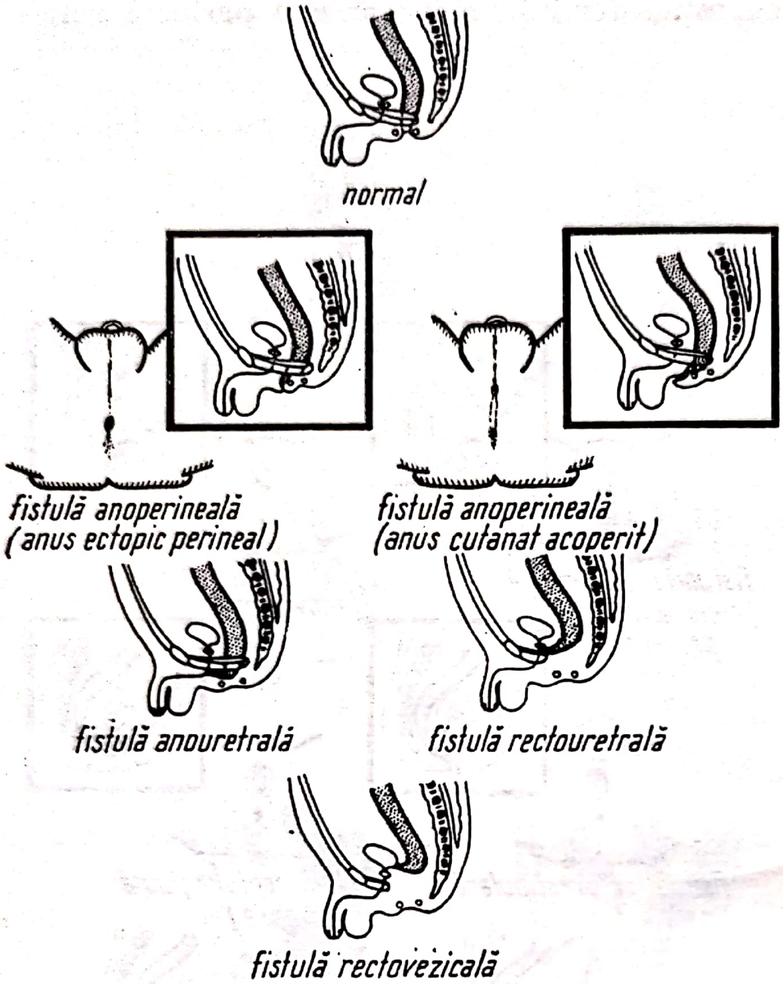


Fig. 221 — Categorii de fistule congenitale anorectale la bărbat.

plastie. Pentru tipul II, imperforația anală, rară, apărînd după naștere, tratamentul constă în incizia în formă de x urmată de dilatare. În tipul III tratamentul este mult mai complicat.

Este suficient să amintim doar foarte sumar că în anomaliile de tip III B este necesară în prealabil crearea unei colostomii în perioada neonatală, urmată de un procedeu abdomino-perineal de preferat între lunile 9—12. În 50% din aceste anomalii întîlnite la băieți există fistule uretrale sau vezicale. În tipul IV tratamentul este tot așa de complex. Mortalitatea în aceste cazuri este de 10%. Cam 3/4 din cazurile operate au funcția anală corespunzătoare. Rezultatele funcționale sînt cu mult mai bune în anomaliile joase față de cele înalte.



Fig. 222 — Imperforație anală congenitală.

Hernia ombilicală. Această anomalie se întîlneşte mai frecvent la nou-născuţii prematuri, la copiii cu o nutriţie defectuoasă, la rahitici sau în cretinism. Este mai frecventă la rasa neagră faţă de restul raselor şi este de două ori mai comună la fete decît la băieţi (fig. 223).

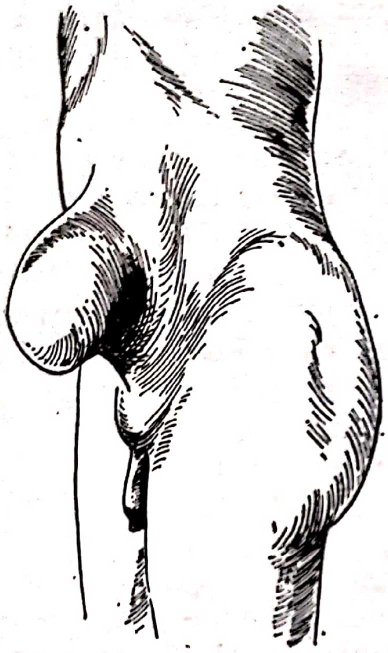


Fig. 223 — Hernie ombilicală congenitală.

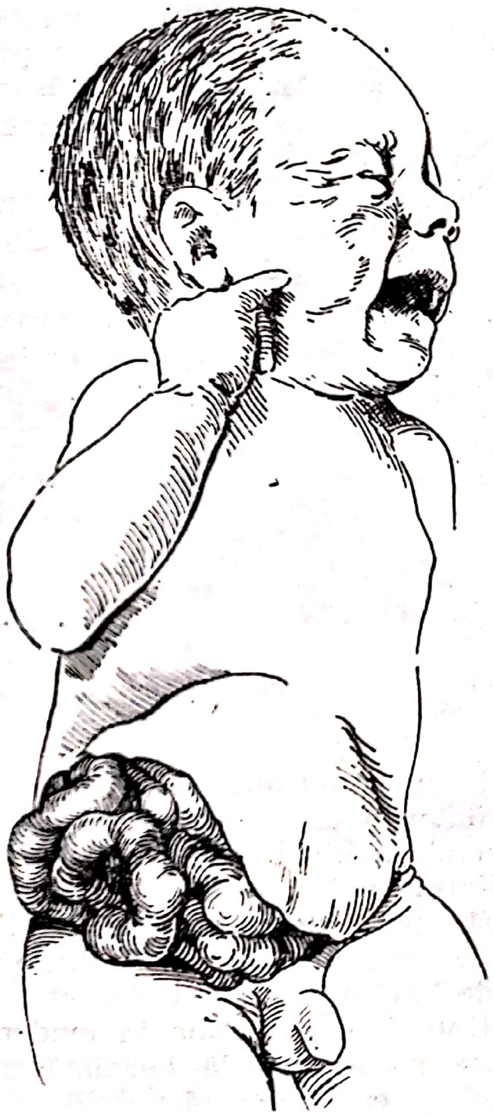


Fig. 224 — Omfalocel.

Omfalocelul (fig. 224) este cea mai comună formă. Ea rezultă în urma unui defect fascial şi muscular al peretelui abdominal unde erau vasele cordonului ombilical. Peritoneul care pătrunde prin acest defect este complet acoperit de tegumente. Masa hernială are mărimea de aproximativ 1—2 cm în diametru. Ea poate fi uşor redusă. Încarceraţia în aceste cazuri se întîlneşte rar dar ea poate apare. În majoritatea cazurilor inelul fascial se micşorează şi hernia dispare. Dacă această hernie nu dispare la împlinirea vîrstei de 4 ani, operaţia este necesară.

Hernia inghinală. Hidrocelul. Această localizare este comună şi

apare mai frecvent la băieţi (fig. 225). Forma comună este hernia indirectă. Aproximativ în 60% ea se află localizată în partea dreaptă, 20% în partea stîngă iar în 20% o întîlnim bilateral. Combinarea acestei hernii cu hidrocelul este comună. În perioada copilăriei conţinutul acestei hernii este format din intestin subţire. La fetiţe putem întîlni ovarul sau trompele în sacul herníal.

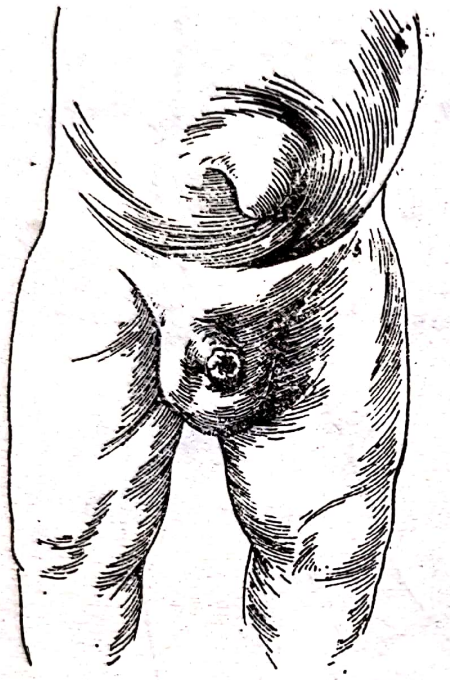


Fig. 225 — Hernie congenitală inghino-scrotală şi ombilicală.

Hernia inghinală poate apare la orice vîrstă, frecvent imediat după naştere sau în primele luni de viaţă. În antecedente găsim date de complicaţii cum ar fi încarceraţia, în 20% din cazuri în primul an de viaţă. Această complicaţie poate apare în orice moment, dar este comună în primele 3 luni de viaţă. Dacă această complicaţie apare, masa tumorală devine dureroasă la palpare. Apar vărsături cu destindere abdominală. Poate apare şi strangulaţia ce duce la infarctizarea intestinului, ovarului sau testiculului. Toate herniile inghinale au un potenţial de complicaţie şi trebuie operate în primele luni de viaţă.

Dacă există prezente semnele strangulaţiei, operaţia devine o urgenţă. Vom fi atenţi la prematuri şi nou-născuţi cu alte boli asociate. Rezultatul operator este foarte bun.

Hernia femurală. Este o anomalie rară în anii copilăriei. Hernia apare datorită pătrunderii conţinutului abdominal prin canalul femural sub inelul inghinal. Intervenţia chirurgicală este necesară.

Hernia epigastrică. Este o hernie neobişnuită a liniei albe ; ea se datoreşte unui defect fascial pe linia mediană, deasupra ombilicului. Apare la orice nivel între ombilic şi apendicele xifoid. Ca mărime poate varia de la cîţiva mm la cîţiva cm. Leziunea poate fi dureroasă şi tumefiată. Uneori putem pune în evidenţă o masă subcutanată formată din grăsimea preperitoneală herniată prin defectul liniei albe. Intervenţia chirurgicală este necesară.

Eventraţia diafragmatică. Este o anomalie mai puţin comună faţă de hernia diafragmatică pe care o întîlnim mai des. Se datoreşte în mare parte faptului că musculatura diafragmatică este subţire şi în unele cazuri chiar absentă. Rezultatul va fi că viscerele abdominale vor pătrunde în hemitoracele respectiv. Două forme anatomoclinice sînt recunoscute :

a) Eventraţia diafragmatică *congenitală* adevărată cu funcţia nervului frenic normală, excitarea faradică a lui neproducînd contracţii ale elementelor musculare.

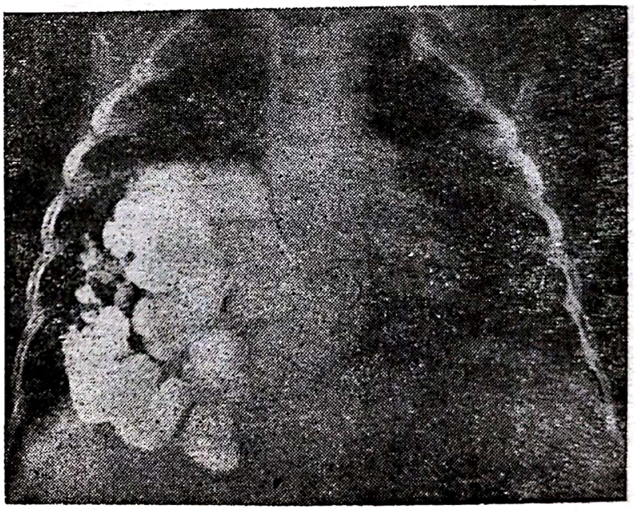
b) Eventraţia diafragmatică cîştigată rezultată în urma paraliziei unilaterale a nervului frenic, în urma unui traumatism al plexului bra-

hial la naştere. Stimularea faradică în asemenea cazuri produce contracţia elementelor musculare. Dacă diafragmul este mult ridicat şi se produce o compresiune a plămînului de partea respectivă, apar tulburări respiratorii acute în perioada neonatală ce se manifestă clinic prin : dispnee, cianoză şi deplasarea mediastinului de partea opusă. Uneori, mai tîrziu, putem întîlni simptome combinate respiratorii şi digestive.



Fig. 226 — Hernie diafragmatică dreaptă cu intestin subţire şi colon (colecţia Spital Oradea).

Fig. 227 — Hernie diafragmatică dreaptă prin orificiu Bochdaleck cu hernierea colonului (colecţia Spital Oradea).



În cazurile medii tratamentul nu este necesar. Cînd apar însă simptomele, tratamentul chirurgical se impune. Operaţia prin plicaturare are uneori rezultate bune. În cazurile mai grave sînt necesare proteze sintetice.

Hernia diafragmatică. Această anomalie se caracterizează prin pătrunderea organelor abdominale în cavitatea toracică prin defectul diafragmatic. Conţinutul acestor hernii poate fi variabil (fig. 226, 227). Hernia diafragmatică poate să fie congenitală, sau să apară în primii ani de viaţă.

Hernia diafragmatică *congenitală* apare mai frecvent în partea stîngă, defectul diafragmatic datorîndu-se insuficienţei de fuziune a variatelor părţi embriologice ale diafragmului. Ea poate apare într-o parte sau în variate părţi ale diafragmului. Cel mai comun apare în porţiunea postero-laterală, de-a lungul porţiunii pleuro-peritoneale a canalului sau prin orificiul Bochdalek, mai puţin frecvent apare prin hiatusul esofagian sau prin aria retrosternală a orificiului Morgagni. În multe situaţii hernia postero-laterală prin defect constituie o comu-

nicare liberă între cavitatea toracică și cavitatea abdominală. În unele cazuri rare poate exista un sac peritoneal subțire ce învelește viscerele abdominale pătrunse în cavitatea toracică. Intestinul subțire, în dreapta colonul, stomacul și splina, se pot găsi în cavitatea toracică. Dacă hernia este localizată în partea dreaptă putem găsi ficatul în cavitatea toracică. Plămînul homolateral este de obicei complet colabat și poate fi hipoplazic, mediastinul este deplasat de partea opusă, plămînul opus este și el parțial compresat, uneori hipoplazic. Hernia prin hiatusul esofagian are de obicei sac peritoneal, care în rare cazuri conține mai multe viscere în afara stomacului.



Fig. 228 — Hernie diafragmatică cu obstrucție intestinală neonatală.

Hernia retrosternală prin gaura Morgagni are prezent sacul peritoneal în aproximativ $^1/_2$ din cazuri, numai o parte din colonul transvers, stomac sau ficat pot hernia.

Manifestările clinice sînt de obicei prezente la naștere. Uneori trec săptămîni sau chiar luni pentru a apare acuze în urma cărora să se poată bănui această anomalie. Acuzele pot fi de natură : respiratorie, circulatorie și digestivă. În cazurile severe, cianoza este prezentă de la naștere, ea poate fi constantă sau intermitentă în urma distensiei anselor intestinale în cavitatea toracică. Pot apare și simptome ce sugerează o obstrucție intestinală (fig. 228), ocazional sub formă acută sau cronică, de obicei însă cu vărsături pronunțate și intermitente. În formele mijlocii simptomele apar mai tîrziu, primul simptom care atrage atenția poate fi anemia. Uneori pot fi prezente durerea, dispneea și anorexia. Semnele fizice pot fi uneori cele ale unui pneumotorax sau ale unei colecții intrapleurale. Inima poate fi deplasată de partea opusă. La copii nu se aud întotdeauna zgomotele peristaltice de partea interesată ca la adult.

Diagnosticul se stabilește radiologic prin evidențierea deplasării cardiace de partea opusă și apariția la nivelul hemitoracelui, a cîmpurilor aeriene datorită anselor intestinale prezente la nivelul hemitoracelui respectiv. În herniile prin hiatul esofagian și în cele retrosternale, examenul radiologic cu substanță de contrast a tubului digestiv este absolut necesar. Putem întîlni prezentă acidoza respiratorie în urma diminuării capacității ventilatorii pulmonare, ca rezultat al compresiunii și al unei hipoplazii de dezvoltare pulmonară ; uneori se asociază și acidoză metabolică, necesitînd corectarea cu soluții de bicarbonat de sodiu.

În cazurile urgente este nevoie de intervenţie chirurgicală. Ca tratament conservator se raportează în literatură că aproximativ 75% din copii mor înainte de sfîrşitul primei luni de viaţă. Multe din decese apar în primele zile. Aşteptarea este cea mai periculoasă atitudine, deoarece duce la destinderea anselor intestinale în cavitatea toracică ce antrenează o insuficienţă respiratorie acută cu deces. Toate herniile congenitale diafragmatice trebuie operate. Chiar în formele asimptomatice operaţia devine necesară pentru a evita complicaţiile serioase ca : ocluzia şi încarceraţia.

Omfalocelul. (Hernia în interiorul cordonului ombilical). Această anomalie este rară dar foarte serioasă, constînd din hernierea viscerelor abdominale prin baza cordonului ombilical. Masa viscerală herniată este acoperită de o membrană foarte subţire care constă din fuziunea peritoneului cu membrana amniotică, ce se deosebeşte de hernia ombilicală propriu-zisă prin faptul că nu este acoperită de tegument.

Masa hernială este variabilă ca dimensiuni, ea poate fi foarte mare, cuprinzînd aproape tot conţinutul abdominal. Uneori defectul poate fi mai mic, depăşind cu puţin 2 cm. Tulburările de rotaţie ale tubului digestiv cu interesarea arterei trebuie recunoscute la naştere, pentru ca atunci cînd se face ligaturarea cordonului să nu se lezeze conţinutul herniei. Tratamentul imediat constă în acoperirea masei herniare cu o compresă îmbibată în ser fiziologic călduţ, deoarece învelişul subţire se usucă şi se rupe repede, ducînd la infecţii grave şi deces. Operaţia se cere de urgenţă.

În cazurile cu omfalocel mic, rezolvarea chirurgicală este uşoară prin rezecarea sacului, introducerea conţinutului herniei în cavitatea abdominală şi repararea peretelui abdominal. Omfalocelele mari, mai ales acelea care conţin în sac şi ficatul, sînt greu de operat. De cele mai multe ori în aceste cazuri avem asociate şi alte anomalii ca atrezii intestinale, ce întunecă şi mai mult prognosticul. În aceste cazuri se fac de obicei operaţii seriate. În omfalocelele gigante tratamentul conservator poate fi uneori preferat şi cu rezultate mai bune.

Gastroschizisul. Este o anomalie prin defect al peretelui abdominal localizat în alt punct decît ombilicul. Cordonul ombilical este normal inserat, iar organele abdominale herniază printr-un alt loc faţă de cordonul ombilical. Această leziune se tratează uşor chirurgical, utilizînd material sintetic cu care se suturează peritoneul şi defectul fascial al peretelui abdominal.

Anomalii hepatice şi ale căilor biliare

Deficienţa în activitatea glucuronil-transferazei. În cadrul acestei deficienţe se descriu 2 forme anatomoclinice :

a) Tipul I, sindromul Crigler-Najjar, ce se transmite autosomal recesiv. Se manifestă clinic prin prezenţa icterului imediat după naştere, hiperbilirubinemie indirectă 20—40 mg%, mai tîrziu apărînd icterul nuclear. Cei care supravieţuiesc peste o săptămînă prezintă semne neurologice.

b) Tipul II : în această formă bilirubinemia este variabilă pînă la 22 mg%. Se transmite autosomal dominant, cu o marcată variabilitate în penetrare. Icterul apare mai rar. În aceste cazuri există o marcată deficiență în activitatea glucuronil-transferazei. Administrarea fenobarbitalului în doze de 5 mg/kilocorp/zi la copii și 30—90 mg/zi la adult cu tulburări enzimatice tip II, este urmată de o scădere marcată de ser a concentrației de bilirubină în 1—2 săptămîni. În condiții similare, la tipul I de tulburare nu obținem acest rezultat. Diferența între cele 2 anomalii s-ar datora unei diferențe în structură a unei singure glucuronil-transferaze sau în controlul sintezei proteinelor.

Obstrucția biliară și atrezia căilor biliare extrahepatice. Cea mai comună cauză a hiperbilirubinemiei conjugate în prima lună de viață este obstrucția căilor biliare extrahepatice care în 90% se datorează unei atrezii. Atrezia poate fi difuză sau segmentară, interesînd toate canalele sau mai mult pe cele extrahepatice, ea poate fi însoțită de ocluzia canalelor intrahepatice. În urma acestei anomalii apar modificări hepatice ce progresează de la fibroză portală și a canalelor biliare pînă la ciroză biliară. Obliterarea canalelor intrahepatice se observă în aproximativ $1/3$ din cazuri.

Icterul apare cîteodată în prima zi de viață sau mai tîrziu, în prima lună. Aproximativ $1/2$ din acești copii sînt anicterici pînă în a doua săptămînă de viață. Concentrația în bilirubină în prima lună este mai mică de 12 mg/100 ml, deși există o obstrucție biliară completă. Urina conține bilirubină. Scaunele sînt de culoare deschisă. Urobilinogenul lipsește de obicei din scaun și urină. Ambele forme de bilirubină, conjugată și neconjugată, sînt crescute în ser. Fosfataza alcalină, transaminaza glutamic-oxalacetică și transaminaza glutamicpiruvică sînt moderat crescute.

Atrezia biliară este frecventă la rasa albă și la femei. Se deosebește complet de hepatita neonatală în care nu există diferență de rasă și predomină la sexul masculin.

Diagnosticul de atrezie congenitală se va presupune în perioada neonatală cînd există o creștere a bilirubinei conjugate persistentă, cu o tulburare funcțională hepatică moderată și scaune necolorate. Biopsia hepatică uneori se impune. Cea mai caracteristică modificare histologică în toate formele obstrucției extrahepatice este profilarea histologică anormală în jurul canalelor biliare intrahepatice.

Atrezia intrahepatică asociată cu manifestări clinice, cu icter trecător, hiperlipemie, xantomatoză, limfedem marcat, este compatibilă cu o viață mai lungă. Mai există și alte împrejurări în care căile biliare extrahepatice pot fi obstruate cum ar fi chisturile coledociene, obstrucțiile prin mucus etc. La 5% din acești copii cu atrezie tratamentul chirurgical este eficient prin drenarea bilei în intestin. Afecțiunea este deseori fatală prin : ciroză biliară, hipertensiune portală, rahitism, infecții frecvente, insuficiență hepatică ; copiii mor de obicei în primul an de viață.

Timpul optim pentru intervenția chirurgicală nu este precizat, dar majoritatea autorilor cred că laparotomia exploratorie, colangiograma, biopsia hepatică trebuie făcute în primele 2 luni de viață, pentru a repara obstrucția înainte de a se dezvolta o ciroză ireversibilă.

În atreziile inoperabile se va face un tratament profilactic al infecţiilor, se va menţine o stare de nutriţie bună, se va preveni hemoragia prin administrarea vitaminei D în doză de 25 000—40 000 U la fiecare 3 luni. Mai recent se consideră că atrezia biliară extrahepatică ar fi consecinţa colangeitei sau unui traumatism al acestor canale. Morfologic s-a evidenţiat colangeită obstructivă în rubeola congenitală, ceea ce permite presupunerea că atrezia poate apare în urma unei infecţii rubeolice intrauterine sau în urma infecţiilor virale în perioada perinatală, care distrug epiteliul biliar. Este totuşi interesant că se descriu în literatură prezenţa într-o familie a atreziei canalelor intrahepatice şi extrahepatice şi a hepatitei. Ambele atrezii biliare cît şi hepatitele cu celule gigante au fost găsite în procent mai mare în trisomia E.

Hepatitele neonatale. Aceste afecţiuni imită atreziile biliare prin producerea icterului, cu un caracter obstructiv. Etiologia virală pare a fi mai verosimilă, dar frecvenţa ei în anumite familii nu exclude nici intervenţia probabilă a unor factori genetici, prezenţa ei în procent mai mare în trisomia E justifică această bănuială. În această afecţiune transaminazele sînt cu mult mai marcate. Nivelul enzimelor serice cît şi activitatea lor este mai mare decît în atrezia biliară. Anemia hemolitică medie este prezentă. Mulţi copii se vor reface printr-un tratament conservator. Nu există un tratament specific. O parte vor ajunge la ciroză, iar o altă parte la hipertensiune portală.

Sindromul Gilbert. Este caracterizat prin creşterea la copii mai mari sau adulţi a bilirubinei neconjugate. Examenele hepatice arată o funcţie normală. Bilirubina serică oscilează de la normal pînă la 5—6 mg/100 ml. Nu există bilirubinurie : acest sindrom se asociază cu variate afecţiuni şi poate urma chiar după o hepatită virală. Mecanismul patogenic rămîne mereu controversat. În producerea lui se incriminează mai multe cauze. Una din ele pare a fi de natură ereditară, adică se crede că boala s-ar transmite autosomal dominant. Probabil că există o tulburare genetică, ce constă în tulburarea formării, transportului şi a depozitării bilirubinei.

Hiperbilirubinemia conjugată. Există 2 entităţi clinice ce par a fi de natură ereditară. Aceste entităţi sînt :

1) sindromul Rotor

2) sindromul Dubin-Jonson.

În ambele sindroame este un defect în transferarea unor anioni organici inclusiv a bilirubinei de la ficat la bilă. Excreţia bilei acide este normală, la fel concentraţia bilei acide în plasmă.

Sindromul Rotor se transmite autosomal dominant.

Sindromul Dubin-Jonson apare ca o tulburare familială cu un mod de transmitere recesiv. În Israel, la evreii din Persia, el apare genetic cu o frecvenţă de 1/1 400. Viaţa poate fi de lungă durată în ambele sindroame. Prezenţa infecţiilor, a sarcinii, consumul de alcool, pot produce apariţia icterului.

Boala Wolman (xantomatoza viscerală familială). Se manifestă printr-o depunere excesivă de colesterol esterificat la nivelul ficatului, glandelor suprarenale, mucoasei intestinale. Toţi pacienţii mor în prima

copilărie. Această boală este mai benignă la copii mai mari, dar poate apare cu timpul o ciroză segmentară.

Sindromul Reye. Este o tulburare caracterizată printr-o infiltrație grăsoasă a ficatului, creierului, pancreasului și rinichilor, manifestîndu-se adesea prin comă profundă, febră, hematemeză. Creşterea transaminazelor în ser este regulă. Întîlnim o uşoară hepatomegalie cu necroză perilobulară. Creierul este tumefiat, cu edem şi necroză, ce duce la creşterea în ser a creatin-fosfo-kinazelor ; $^2/_3$ din cazuri mor în cîteva zile. Etiologia acestui sindrom pare a fi virotică. Majoritatea pacienților au în antecedente infecții respiratorii superioare.

Sindromul Zellweger (sindromul cerebrohepato-renal). Acest sindrom se asociază cu ciroză infantilă, asociată cu hipotonie profundă, glaucom, hipoprotrombinemie, anomalii cerebrale, anomalii ortopedice, chisturi renale sau cu alte localizări. Este o tulburare în metabolismul mitocondrial, de natură genetică.

Splina ectopică. Este o afecțiune rară, poate fi de natură congenitală datorită unui defect de dezvoltare a ligamentelor peritoneale de susținere. O splină migratoare poate fi găsită în orice parte a cavității peritoneale, sau poate fi conținută într-un sac herniar diafragmatic sau extern. Complicația importantă a acestei stări este torsiunea pediculului splenic, ce duce la tulburări de nutriție pînă la necroză. Clinic se manifestă prin fenomene de compresiune, tulburări digestive şi nervoase. În caz de torsiune apar fenomenele unui abdomen acut. Se confundă cu torsiunea de chist ovarian. Tratamentul este chirurgical (extirparea splinei).

Malformațiile extremității cefalice

Dezvoltarea extremității cefalice. Elementele feței se dezvoltă inițial în jurul unei depresiuni ectoblastice numită *stomadeum* (fig. 228 bis, 229). La embrionul de 4 ½ săptămîni, în jurul stomodeumului proliferează mezenchimul care formează astfel o serie de muguri. Pe fața caudală a stomadeumului se individualizează muguri mandibulari (maxilari inferiori), pe fețele laterale mugurii maxilari superiori, pe fața superioară mugurele frontal. Pe mugurele frontal, deasupra stomadeumului se formează două îngroșări ale ectoblastului și anume

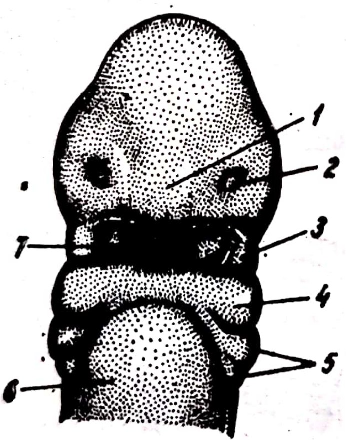


Fig. 228 bis — Vedere frontală a extremității cefalice la un embrion de 25 de zile (după J. Langman).

1 — Mugurele frontal. 2 — Placoda olfactivă. 3 — Mugurele maximar superior. 4 — Arcul mandibular. 5 — Arcurile branhiale 2 și 3. 6 — Mugurele cardiac. 7 — Membrana faringiană.

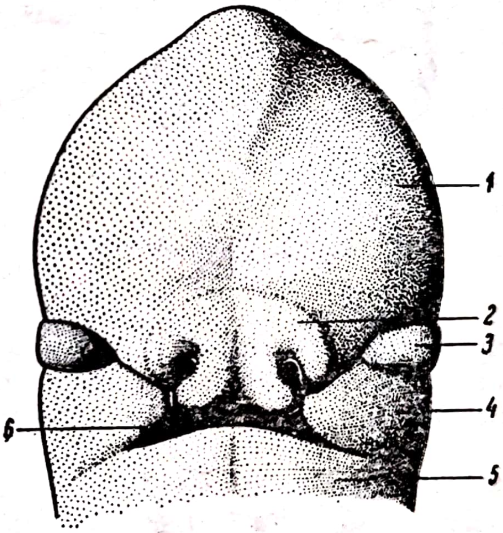


Fig. 229 — Extremitatea cefalică a embrionului de 7 săptămîni.

1 — Mugurele frontal. 2 — Mugurele nazal extern. 3 — Mugurele nazal intern. 4 — Mugurele maxilar superior. 5 — Mugurele maxilar inferior. 6 — Stomodeumul.

placodele olfactive. În cea de a cincea săptămînă, de o parte și de alta a placodelor olfactive apar mugurii nazali interni și externi, care vor mărgini astfel depresiunile olfactive. Mugurele nazal extern va da naștere părții mijlocii a nasului, buzei superioare pînă la maxilarul superior și în totalitate palatului primitiv. În acest timp, mugurii maxilari

superiori se vor apropia de mugurii nazali interni și externi, de care vor rămîne separați printr-un șanț profund. Apoi, în următoarele două săptămîni, dezvoltarea feței progresează considerabil; mugurii nazali fuzionează între ei și cu mugurii maxilari superiori. Astfel, buza supe-

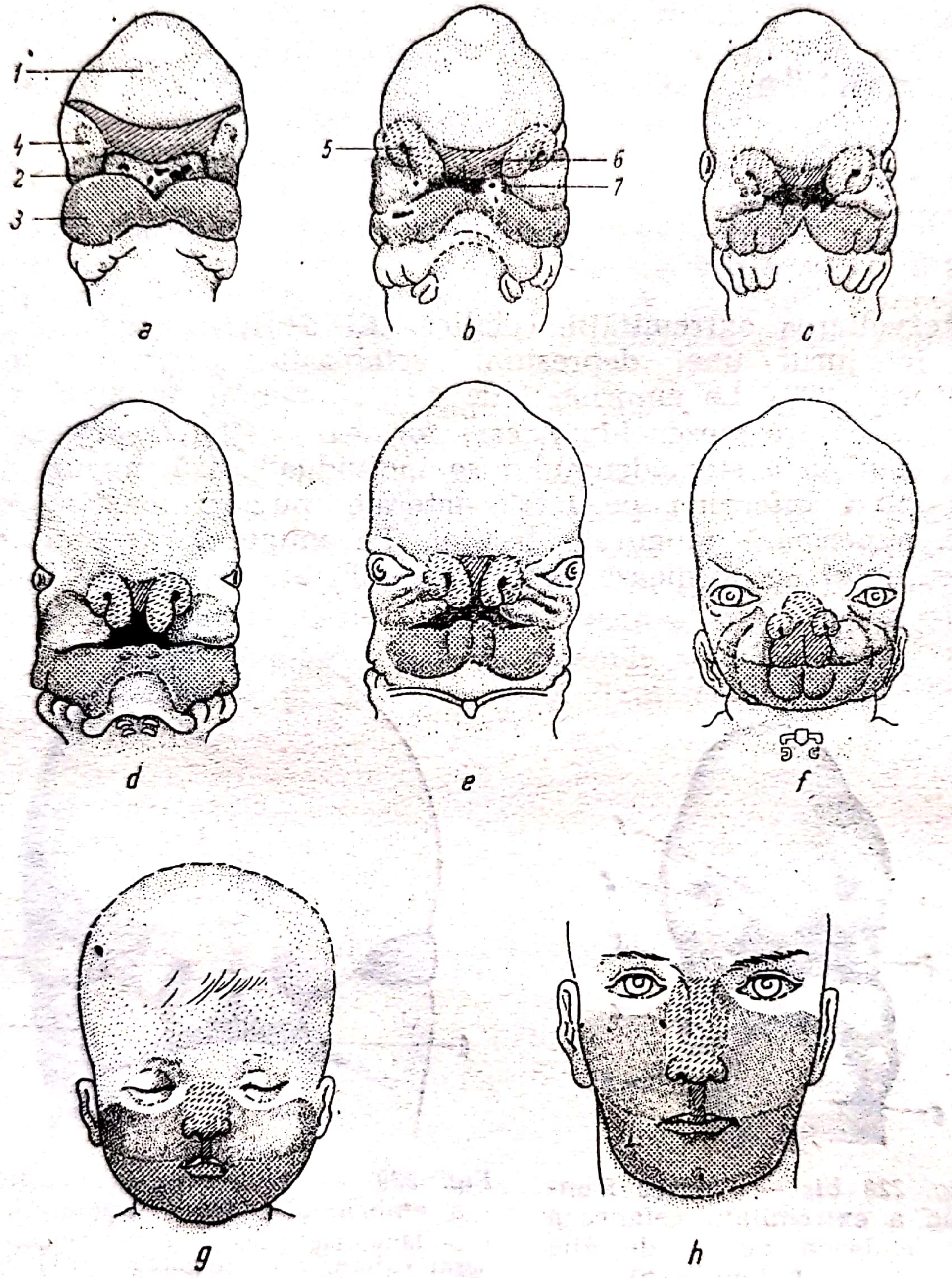


Fig. 230 — Dezvoltarea feței și a nasului (vedere frontală) (după Törö I.).

a — embrion de 3,5 mm; *b* — 6,5 mm; *c* — 9 mm; *d* — 12 mm; *e* — 19 mm; *f* — 28 mm; *g* — nou-născut; *h* — individ matur. *1* — Mugurele frontal. *2* — Mugurele maxilar superior. *3* — Mugurele maxilar inferior. *4* — Placoda olfactivă. *5* — Mugurele nazal extern. *6* — Mugurele nazal intern. *7* — Stomodeum.

rioară este formată de mugurii nazali interni și de cei maxilari superiori. De asemenea, mugurii maxilari superiori fuzionează egal pe o scurtă distanță cu cei maxilari inferiori, dînd aspectul definitiv al gurii (fig. 230, 231).

Fuziunea dintre mugurele maxilar superior și nazal extern se face doar superficial, lăsînd în profunzime format canalul lacrimo-nazal.

Fuziunea mugurilor nazali interni se face în profunzime, participînd la formarea palatului primar. Din mugurii nazali interni rezultă o componentă labială, filtrumul, o componentă gingivală corespondentă

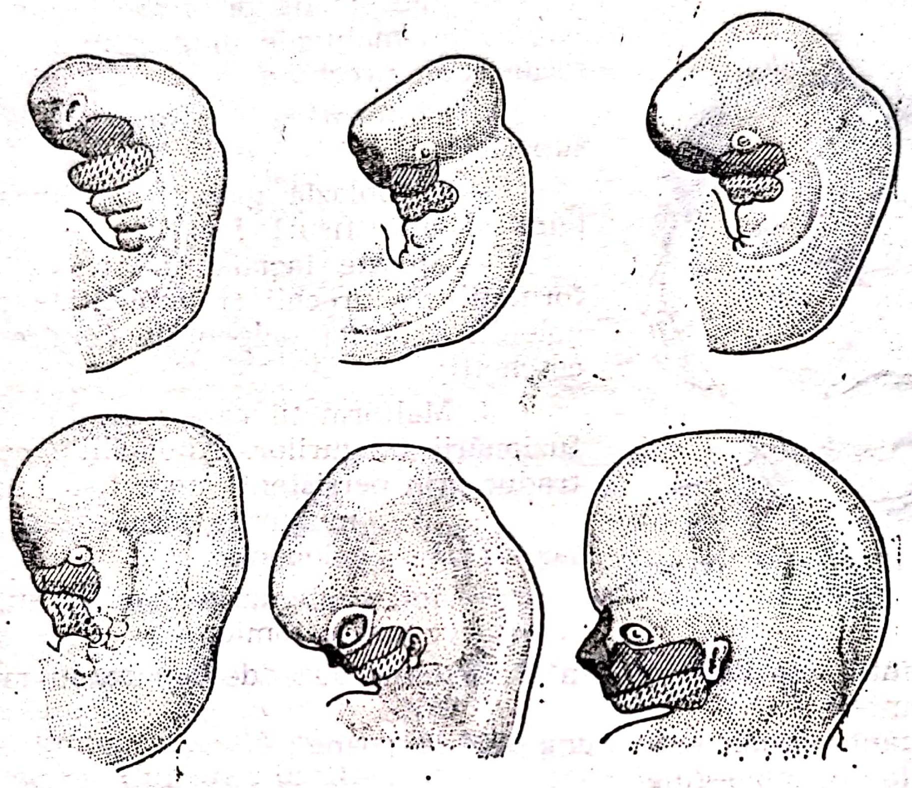


Fig. 231 — Dezvoltarea feței — vedere laterală (după Törö și Csabo).

celor patru incisivi superiori, o componentă palatină — palatul primar triunghiular. Ulterior, din mugurii maxilari superiori va proveni palatul secundar, care va fuziona cu cel primar realizînd aspectul definitiv de la adult.

De asemenea, în cursul celei de a 6-a săptămîni placodele olfactive cresc considerabil în profunzime, apărînd astfel veziculele primitive, situate de fiecare parte a liniei mediane imediat înapoia palatului primar. După formarea palatului secundar se vor edifica structurile definitive.

Mugurii maxilari inferiori vor da naștere regiunii mandibulare.

În aceste condiții, în a 9-a — a 10-a săptămînă, fața fetusului este definitiv constituită.

Malformațiile feței

Se pot clasifica în modul următor :

1. Malformații care apar în timpul gastrulației, caracterizate prin dedublarea mai mult sau mai puțin pronunțată a extremității cefalice (opodimie, rinodimie, stomodimie).

2. Malformaţii care apar în momentul formării mugurilor :
a) agenezia mugurelui frontal :
— ciclopie : (fig. 232) incompatibilă cu viaţa ;
— arhiencefalie : agenezie de corp calos ;
— agenezie de sept nazal ;



Fig. 232 — Ciclopie (vedere anterioară).

b) sindrom de prim arc branhial, asociat cu anomalii ale mugurelui maxilar inferior şi ale urechii ;

c) malformaţii ale mugurelui maxilar superior :

— hipoplazie globală cu buză de iepure şi alte fisuri faciale ;

— aplazie facială unilaterală cu malformaţii ale urechii şi publicitate antimongoloidă a fantei palpebrale (sindrom Franceschetti).

3. Malformaţii care apar în momentul fuzionării mugurilor. Anomaliile acestea se traduc prin persistenţa unor fisuri anormale:

— între mugurele nazal extern şi maxilar superior : coloboma

— între mugurele maxilar superior şi inferior : macrostomie

— între masivul median şi extern : buza de iepure cu multiplele sale variante :

- fante labiale care ajung pînă la narine :
- fante labio-gingivale ;
- buză de iepure totală prelungită în sus pînă la narină şi înapoi pînă la canalul palatin anterior ;
- forme bilaterale simetrice sau nu.

— Între procesele palatine : de la forme uşoare posterioare pînă la formele totale.

— Forme asociate ; exemplu : buza de iepure totală unilaterală, diviziune palatină totală pînă la meta-cheilo-grato-palato-schizis).

Dacă analizăm toate părţile componente ale cavităţii bucale, vom putea întîlni o mare diversitate de anomalii :

Prezenţa dinţilor la naştere constituie o anomalie pe care o putem întîlni ocazional în perioada neonatală ; dinţii pot să fie mai mulţi sau unul singur. Obişnuit aceşti dinţi se găsesc pe maxilarul inferior central purtînd numele de incisivi centrali. În mod excepţional dinţii erup în perioada neonatală. B o d e n h o f f şi G o r l i n notează o incidenţă de 15% a acestor dinţi, ei fiind consideraţi ca avînd un caracter familial. În literatură există date clare care atestă caracterul lor ereditar transmis autozomal dominant. Prezenţa dinţilor la naştere a fost observată în asociaţie cu alte anomalii cum ar fi : fisura labială, şi palatină sau alte defecte faciale mediane.

Sindromul Hallermann-Streiff (oculo-mandibulo-discefalie cu hipotricoză). În acest sindrom există multiple anomalii craniofaciale, copii de statură mică cu întîrziere mintală, la care mai întîlnim anomalii

ale dinţilor şi tegumentelor. Găsim la aceşti copii micrognaţie, microstomie, hipoplazia oaselor malare, mandibulei, a cartilagiilor nazale, microftalmie cu prezenţa cataractei şi branchiocefalie. Tegumentele sînt atrofice. Întîrzierea mintală şi motorie este pronunţată.

Sindromul Jadassohn Lewandowski. Acest sindrom prezintă o displazie congenitală a ectodermului cu hipersudoraţie. Este o boală ce se transmite autozomal dominant, afectînd băieţii într-un procent mai mare decît fetele. Se întîlneşte frecvent o hiperkeratoză plantară şi palmară, bule plantare şi multiple veruci.

Chisturi de erupţie : sînt formaţiuni chistice ce conţin lichid şi apar ocazional în asociere cu erupţia dentară. Pot să se rupă spontan dar uneori necesită intervenţie chirurgicală prin incizie.

Chisturi mucoase : aceste formaţiuni chistice au un perete fin şi apar mai frecvent la nivelul buzelor, mucoasei gingivale sau sublingual. Ele apar în urma ocluziei canalelor glandelor salivare mici. Aceste chisturi unice sau multiple pot dispare spontan în cîteva luni, sau necesită excizie chirurgicală, dacă se repetă şi apar tîrziu, cu tendinţă marcată la persistenţă.

Epulisul congenital. Este o leziune benignă pedunculată, de obicei asimptomatică, a ţesutului moale, ce creşte de obicei din porţiunea anterioară a mucoasei alveolare, mai comun la nivelul maxilarului superior decît al mandibulei. Apare mai frecvent la nou-născuţii de sex feminin faţă de sexul masculin. Tratamentul este excizia chirurgicală dar uneori pot reapare.

Hemangioamele. Sînt cele mai comune forme de tumori ce pot fi observate la copii în orice parte a ţesutului moale al cavităţii bucale inclusiv limba. Această anomalie vasculară poate fi de aspect capilar sau cavernos. Culoarea ţesutului moale este albastră închisă, difuză. Pot regresa spontan. Altele sîngerează dacă sînt traumatizate. Sînt foarte variabile, de la forme mici la forme gigante. Tratamentul chirurgical se impune dacă dă tulburări funcţionale. Uneori tratamentul cu hormoni steroizi adrenocorticali are efect bun.

Ranula. Această afecţiune este rară în copilărie, ea poate fi văzută în perioada de nou-născut. Se caracterizează prin tumefierea ţesutului moale de la baza cavităţii bucale şi care produce deplasarea limbii înainte şi lateral cu tumefierea regiunii submandibulare. Ea se aseamănă cu chisturile salivare sublinguale sau ţesutul limfangiomatos. Tratamentul este excizia chirurgicală. Dacă apar tulburări respiratorii este necesară o aspiraţie de urgenţă a conţinutului sau incizie cu drenaj pînă la efectuarea extirpării definitive.

Malformaţiile buzelor, palatului şi mandibulei

Bolta palatină ogivală. Se poate întîlni la nou-născuţi, dar nu persistă prea mult la copiii sănătoşi. Uneori acest defect este comun în anomaliile scheletice. Bolta palatină ogivală este tipică în afecţiunile genetice ale scheletului, care sînt asociate sau se caracterizează prin :

— *Hipoplazia facială laterală a structurilor,* disostoza mandibulofacială (Treacher Collins Franceschetti).

— *Hipoplazie mediofacială fără sinostoză craniană,* disostoză cleidocraniană, arahnodactilie, sindrom Marfan etc.

— *Hipoplazie mediofacială asociată cu sinostoză craniană,* disostoza craniofacială Crouzon, acrocefalopolisindactilia sau sindromul Carpenter şi acrocefalosindactilia sau sindromul Apert.

Sindromul Apert (acrocefalo-sindactilia). Se ştie că acest sindrom se transmite autosomal dominant şi se caracterizează printr-o combinare neregulată a sinostozei craniene şi o remarcabilă hipoplazie mediofacială. Caracteristice pentru acest sindrom sînt : acrocefalia, faţă proeminentă cu bose frontale mari, modificări la nivelul orbitei cu depresiune supraorbitală, hipertelurism, fisură palpebrală, modificări la nivelul nasului şi al bolţii palatine. Există asociate şi malformaţii ale extremităţilor cum ar fi sindactilia. Gradul de inteligenţă la aceşti copii este variabil.

Sindromul Carpenter. Este o entitate clinică în care există anomalii faciale, craniene la care se asociază întîrzierea mintală, obezitatea şi hipogenitalismul. Se mai întîlnesc anomalii ca : hipertelurism, modificări ale arcadelor palatine, micrognaţie, sindactilie, brahiodactilie, polidactilie şi clinodactilie. Transmiterea sindromului pare a fi autosomal recesivă.

— **Hipoplazia mediofacială asociată cu microcrania.**

Sindromul Rubinstein-Taybi. Se caracterizează printr-o asociere de malformaţii care includ : prezenţa degetului mare încurbat şi lat, dermatografism anormal, statură mică şi întîrziere mintală. Defectul craniofacial constă în : microcranie, hipoplazia mediofacială, arcade palatine modificate, frunte îngustă şi proeminentă, modificări la nivelul nasului cu prelungirea septului nazal, variate defecte oculare, anomalii ale urechii externe şi criptorhidism.

Sindromul deleţiei braţului lung al cromozomului 18. Acest sindrom se caracterizează prin tulburări mintale, hipotonie generalizată, întîrziere în dezvoltarea fizică, hipoplazie genitală cu criptorhidism, la care se asociază anomalii ale mîinilor, picioarelor şi dermografie, defecte ale urechii externe şi surditate, hipoplazie mediofacială cu modificări ale arcadelor palatine ale cavităţii bucale şi microcefalie.

— **Hipoplazia facială difuză** (sindromul Hallermann-Streiff, progeria şi sindromul Seckel) :

Progeria. Este o afecţiune ce apare sporadic a cărei etiologie nu se cunoaşte. Indivizii cu acest sindrom sînt de statură mică, subţiri, prezintă deformaţii ale capului şi feţei avînd o înfăţişare de pasăre şi cu pronunţate trăsături de om bătrîn. Configuraţia corporală şi facială este rezultatul combinării mai multor defecte congenitale ce interesează scheletul, tegumentele, ţesutul grăsos subcutanat, părul, dinţii, unghiile şi vasele sanguine. La cei ce supravieţuiesc se pune în evidenţă o arterioscleroză cu un caracter progresiv, bolnavii prezentînd episoade de angină, ce se termină cu ocluzie coronariană. Anomaliile scheletice în aceste cazuri constau din : displazie generalizată cu hipoplazie generalizată şi hipoplazie cu degenerări localizate ale oaselor. Se pune în evidenţă o marcată întîrziere a creşterii. Închiderea fontanelelor se face cu întîrziere. Claviculele sînt mici, picioarele sînt subţiri şi articu-

lațiile sînt largi. Articulația șoldului prezintă deformații. Întîlnim des coxavalga. La nivelul feței constatăm modificări hipoplazice, bărbia este mică, arcadele palatine înguste, cavitățile orbitale mici, ochii proeminenți, la fel și nasul, vasele calotei craniene sînt proeminente și dilatate. Pielea este subțire și unghiile atrofice, dinții erup tardiv cu implantare vicioasă, uneori chiar lipsesc. Țesutul subcutanat grăsos dispare treptat. Inteligența este normală. Nu există un tratament eficace pentru această afecțiune. Decesul apare în adolescență datorită ocluziei coronariene, secundare unei ateromatoze generalizate progresiv.

Sindromul Seckel. Este o tulburare dismorfică severă. Boala se transmite autosomal recesiv. Copiii cu această tulburare prezintă întîrziere mintală, greutatea la naștere este subnormală, sînt mai mici la naștere și rămîn mici în continuare. La acești copii întîlnim microcefalie cu craniosinostoză. Fața este hipoplazică interesînd mandibula, palatul, oasele malare la care se asociază proeminența ochilor, a nasului, modificări la nivelul bărbiei, inserția joasă a urechilor. Se mai constată micrognație, nasul este proeminent, la fel ochii, fața mică dînd aspectul de cap de pasăre. Există multiple malformații osoase articulare la nivelul scheletului axial și extremităților, incluzînd luxații coxofemurale, hipoplazie sau aplazie a unuia sau mai multor oase, sau alte diformații osoase.

Modificări ale arcadelor palatine întîlnim și în alte sindroame genetice, cu anomalii ale scheletului facial care joacă un rol mai puțin important, cum ar fi : sindromul Turner (agenezia gonadală, leprecaunism, sindromul Cockayne, sindromul Cornelia de Lange și tipul Marschal al displaziei ectodermale).

Leprecaunism. Este o boală rară ce se transmite autosomal recesiv și se caracterizează prin : tulburări de creștere, întîrziere mintală și motorie, emaciere extremă, hirsutism, aspectul feței este de prematur sau bătrîn cu scăderea țesutului grăsos subcutanat, modificări la nivelul nasului, narinelor, buze groase, modificări ale arcadelor palatine, urechile înserate mai jos, gîtul scurt, mărirea glandelor mamare și a organelor genitale externe și anomalii ale metabolismului hidrocarbonatelor cu hiperplazia insulelor Langerhans.

Sindromul Cockayne. Este o afecțiune ce se transmite autosomal recesiv. Se caracterizează prin : cașexie cu cifoză, anchiloze, extremități lungi disproporționate, mîinile și picioarele late, deficiență mintală, microcranie, dispariția țesutului celular subcutanat grăsos la nivelul feței cu prognatism, ochii în apus de soare, nasul subțire, tegumente pigmentate, degenerescență retiniană cu pigmentare, atrofie optică, cataractă, urechi mari și surditate parțială, extremitățile sînt albastre și reci, arterioscleroză, ataxie și tremurături, hepatosplenomegalie și albuminurie.

Sindromul Cornelia de Lange (fig. 233, 234). Este o entitate clinică ce poate fi transmisă autosomal recesiv. Copiii cu această afecțiune sînt de statură mică, prezintă întîrziere mintală, brachimicrocefalie și hirsutism. Ei au extremități mici cu degete scurte, oligodactilie și deplasarea proximală a degetului mare, dermatografism anormal, defecte costale și la nivelul sternului, hipoplazia mameloanelor și ombilicului.

Există variate anomalii la nivelul feţei, bolţii palatine, modificări cu micrognaţie şi inserţia joasă a urechilor.

Displazia ectodermală de tip Marshal. Este o varietate a distrofiei ectodermale la care se asociază hipoplazia mediofacială cu depresiunea nasului, hipoplazie maxilară, modificări la nivelul arcadei palatine, cataractă şi surditate.

Micrognaţia. Hipoplazia mandibulei de diferite grade poate fi întîlnită şi izolat fără a fi asociată cu alte malformaţii. Dacă micrognaţia nu este pronunţată nu apar tulburări respiratorii. În rare cazuri hipoplazia este severă şi produce tulburări respiratorii foarte serioase, întocmai ca în sindromul Pierre-Robin, în care anomalia mandibulei este asociată cu despicătura palatină şi glosoptoza. Micrognaţia poate fi una din malformaţiile congenitale care poate fi indusă farmacologic prin utilizarea în timpul sarcinii de către femeile gravide a aminopterinei. Micrognaţia poate fi un simptom component al multor sindroame care au la bază aberaţii cromozomiale cum ar fi : trisomia 18, sindromul mieunatului de pisică, sindromul prin deleţia braţului lung a cromozomului 21, trisomiile 13—15.

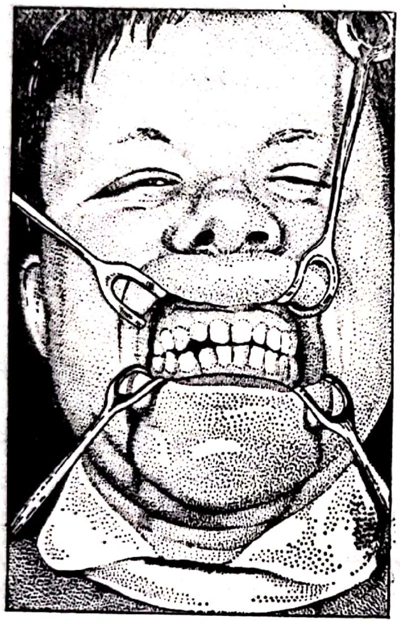


Fig. 233 — Sindrom Cornelia de Lange **(după P. Firu).**

Într-un alt număr de defecte genetice hipoplazia mandibulei constituie una din manifestările tipice ale bolii. Aşa sînt: sindromul Cornelia de Lange, sindromul oculo-auriculo-vertebral (Golden Har), progeria, sindromul oculo-mandibulo-discefalic cu hipotricoză, sindromul Seckel, sindromul Russel Silver, **disostoza mandibulofacială (Treacher-Collins-Franceschetti)** şi sindromul Smith-Lemli-Opitz.

Sindromul Smith-Lemli-Opitz. Este o tulburare de natură familială ce se transmite autosomal recesiv caracterizată prin : retardare mintală, statură mică, defecte scheletice şi anomalii urogenitale. Pe lîngă micrognaţie constatăm şi microcefalie, malformaţii ale urechilor, strabism, malformaţii la nivelul nasului, narinelor şi maxilarelor. Hipospadiasul, criptorhidia, sindactilia, anomalii dermatografice sînt semne ale sindromului.

Sindromul Pierre-Robin. Se caracterizează printr-o triadă clasică : micrognaţia, despicătură palatină şi glosoptoza, deoarece limba are tendinţa de a cădea spre faringe în multe cazuri apar dificultăţi respiratorii foarte serioase, (fig. 235, 236), datorită prezenţei micrognaţiei şi despicăturii palatine care fac ca spaţiul bucal să fie redus. Există situaţii cînd apar episoade de cianoză cu tulburări respiratorii şi de înghiţire. Acestea apar imediat după naştere, mai ales la anumite poziţii. Putem întîlni şi alte anomalii nazofaringiene. Anomalii oculare, glaucomul, cataracta congenitală, dezlipirea de retină, malformaţii congenitale, se întîlnesc în asociaţie cu anomalii orofaciale. Sindromul Pierre-Robin

poate fi izolat sau poate face parte din sindroamele dismorfice genetice ca despicătura palatină, şi micrognaţia care sînt caracteristice. În unele cazuri, pentru a împiedica tulburările respiratorii, se va fixa vîrful limbii pentru a împiedica căderea ei la baza faringelui. Limba va fi atîrnată sau la nivelul buzei inferioare sau a porţiunii cartilaginoase a mandibulei. Mulţi copii supravieţuiesc cu un tratament conservator

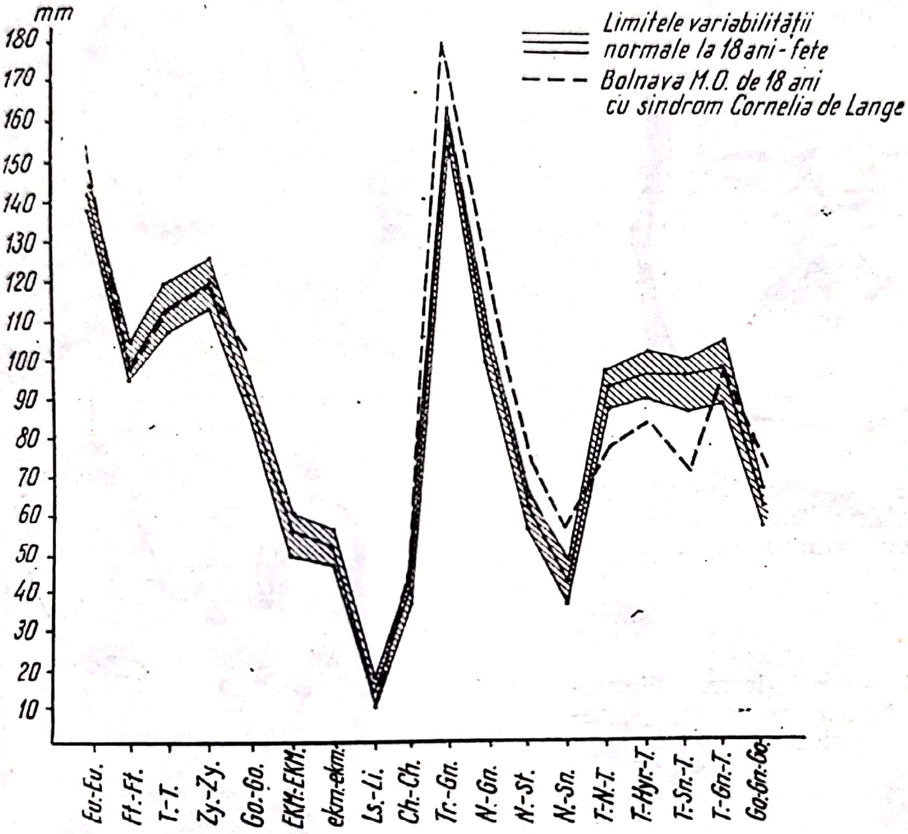


Fig. 234 — Cefalograma în sindromul Cornelia de Lange indică microretrognaţie superioară (după P. Firu).

prin menţinerea lor în poziţia adecvată cerîndu-se o extremă atenţie în primele cîteva săptămîni sau luni de viaţă.

Fisurile velopalatine (buza de iepure, gura de lup). Aceste anomalii constituie un viciu de dezvoltare caracterizat printr-o fisurare care ia naştere prin oprirea proceselor de creştere, prin lipsa de sudură a lamelor palatine. În felul acesta se creează între fosele nazale şi cavitatea bucală o comunicaţie anormală. O formă uşoară a acestor anomalii o constituie existenţa unei fisuri care poate interesa lueta sau numai partea moale a bolţii palatine. De foarte multe ori aceste fisuri se complică cu o buză de iepure. Malformaţiile pieselor osoase ce alcătuiesc masivul facial din care unele contribuie la formarea cavităţii bucale au o importanţă deosebită, în primul rînd îngreunînd mult alimentaţia copilului dar şi de ordin estetic.

Fisura labială (buza de iepure). Este una din cele mai frecvente defecte congenitale. Ea este datorită lipsei de creştere şi de coalescenţă între mugurii palatini interni şi mugurii maxilari. Uneori apare sub formă de cicatrice simplă a buzei superioare, care ajunge pînă la nive-

lul nasului. De cele mai multe ori însă fisura buzei se observă bine de o parte (fig. 237, 238) sau de ambele părți ale liniei mediane. Este o malformație congenitală care apare 1/1000 nașteri singură sau asociată cu fisura palatină (fig. 239). Această anomalie apare în luna a II-a de gestație, dacă asupra embrionului acționează factori teratogeni. Această



Fig. 235 — Sindromul Pierre-Robin; facies adenoidian; micrognație.



Fig. 236 — Sindrom Pierre-Robin; fisură palatină posterioară.



Fig. 237 — Fisură labială.



Fig. 238 — Fisură labială.

anomalie labială chiar dacă nu este asociată cu fisura palatină poate afecta cartilajul nazal, septul nazal și procesele alveolare. Această anomalie este asociată cu malpoziții dentare, dinți supranumerari sau dinți malformați la nivelul fisurii. Fisura poate să fie bilaterală, simetrică

sau asimetrică (fig. 240, 241). Din punct de vedere al alimentării copilului fisura labială simplă, fără interesarea palatului, nu ridică probleme.

Fisura palatină (palatoschizis). Prezența unei fisuri în palatul



Fig. 239 — Cheilo-gnato-palato-schizis.

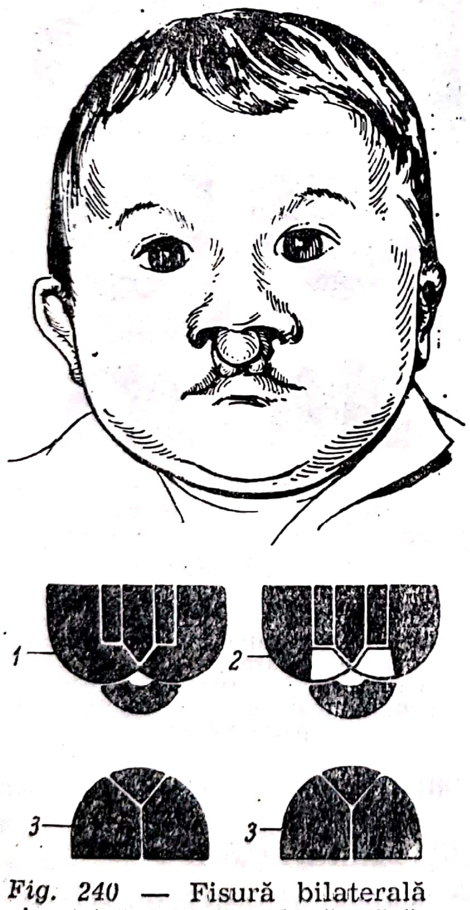


Fig. 240 — Fisură bilaterală simetrică labială (după Törö-Csabo).

1 — Buza inferioară — aspect normal; 2 — buza superioară — cu defect de formare (alb); 3 — palatul dur normal.

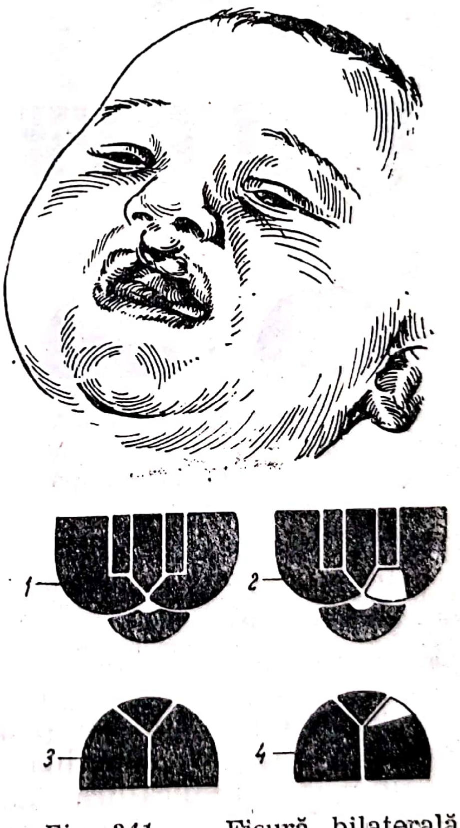


Fig. 241 — Fisură bilaterală asimetrică labială (după Törö-Csabo).

1 — Buza superioară (aspect normal al mugurilor constitutivi). 2 — Buza superioară (defect în coalescența mugurilor nazali și maxilar inferior). 3 — Palatul dur — aspect normal al mugurilor constitutivi.

moale sau în palatul dur, cavitatea bucală comunică cu fosele nazale. Fisura palatină se asociază adesea cu fisura labială dar poate fi și unică. Toate gradele pot fi prezente. Fisura poate interesa numai palatul moale sau se poate extinde spre narine interesînd și palatul dur și maxilarul cu marginea dură alveolară. Anomalia poate fi unilaterală sau bilaterală.

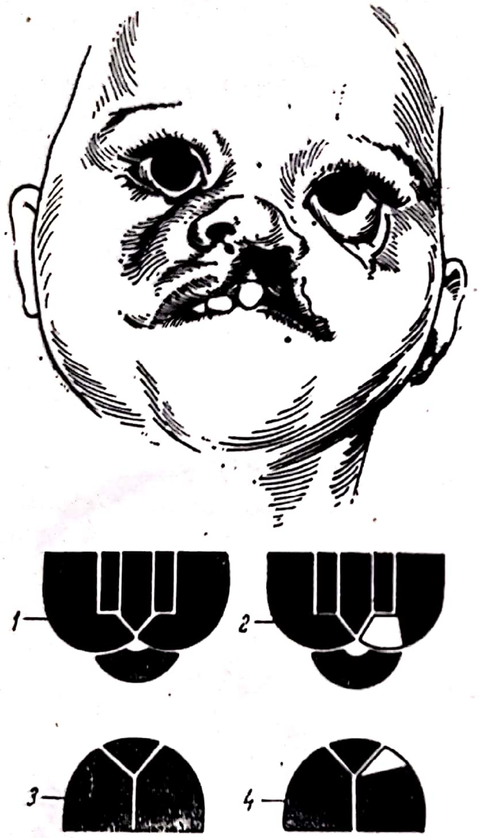


Fig. 242 — Fisură labială unilaterală cu interesarea marginii dure alveolare (după Törö și Csabo).

1 — Mugurii constitutivi ai buzei superioare de aspect normal. 2 — Defect al mugurilor nazali și maxilari în formarea buzei superioare. 3 — Palatul dur normal. 4 — Defect în formarea palatului dur (marcat cu alb).



Fig. 243 — Fisură bilaterală a buzei superioare cu fisură totală a palatului dur (după Törö și Csabo).

1 — Mugurii constitutivi ai buzei superioare de aspect normal. 2 — Defect bilateral în formarea buzei superioare. 3 — Palatul dur normal. 4 — Defect în coalescența mugurilor constitutivi ai palatului dur.

Despicătura palatină se poate împărți în 4 tipuri depinzînd de extinderea anatomică a anomaliei :

— tipul I : despicătura interesează palatul moale ;

— tipul II : despicătura unilaterală a palatului moale și a palatului dur ;

— tipul III : despicătura unilaterală a palatului moale și dur și a marginii dure alveolare (fig. 242, 243) ;

— tipul IV : despicătura dublă bilaterală a palatului și a marginii alveolare dure (fig. 244). Uneori aceste fisuri, de mai mici dimensiuni se pot produce în viața intrauterină lăsînd însă o serie de urme (fig. 245).

Putem întîlni adesea lipsa parțială sau completă de dezvoltare a vomerului și septului nazal. În aceste cazuri palatul lateral poate fi rudimentar, cavitatea nazală putînd comunica cu cavitatea bucală. Uneori anomalia este și mai complexă, asociindu-se și hipertelurism ; despicătura labială largă și despicătura palatină, pot sugera diagnosticul de

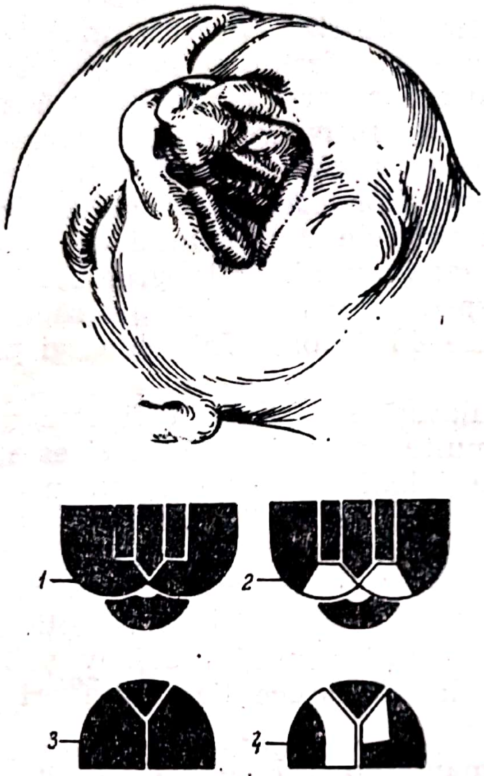


Fig. 244 — Fisură bilaterală totală a buzei superioare și a palatului dur (după Törö și Csabo).

1 — Mugurii constitutivi ai buzei superioare de aspect normal. 2 — Defect bilateral al mugurilor constitutivi ai buzei superioare. 3 — Palat dur normal. 4 — Defect bilateral în formarea palatului dur.

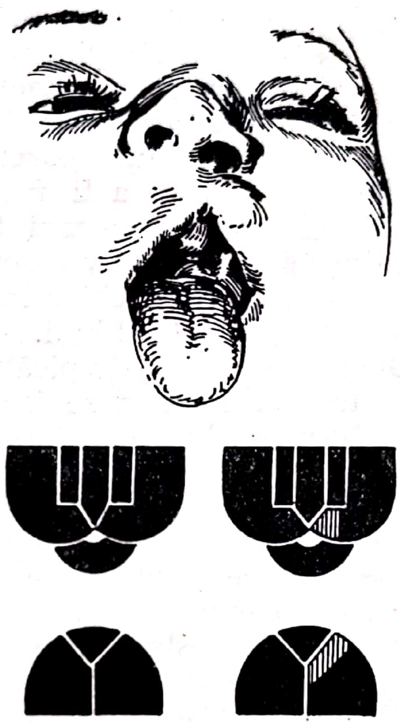


Fig. 245 — Fisură unilaterală a buzei superioare și a palatului dur vindecată intrauterin ; se observă urmele defectului de coalescență a mugurilor.

„arinencefalie“ sau agenezie cerebrofacială mediană. Alimentația la acești copii malformați cere o mai mare atenție. Copiii se vor plasa în poziție șezîndă împiedicînd scurgerea alimentelor prin nas. Pericolul este aspirarea laptelui în plămîn. Se va introduce o alimentație semisolidă sau chiar solidă mai devreme. Din punct de vedere genetic ambele anomalii par a avea un oarecare caracter familial. Experiențe pe animale au demonstrat că modificări în dietă, administrarea de medicamente și diverse stresuri aplicate la femeile gravide pot produce asemenea anomalii. La om aceste experiențe nu prea au aplicabilitate.

Ambele anomalii, fie unice sau combinate, apar din punct de vedere etiologic foarte eterogene. Forma solitară de anomalie, cum ar fi despicătura palatină, pare a fi asociată mai frecvent cu alte malformații ale scheletului, în timp ce despicătura sau fisura labială fără

despicătură palatină, pare a se asocia cu anomalii ale sistemului nervos central.

Incidenţa despicăturii palatine este de 2 ori mai frecventă la fete decît la băieţi, iar pe serii foarte mari s-a constatat că fisura labială apare mai des la băieţi. Incidenţa despicăturii labiale este de 1/1000 nou-născuţi, iar despicătura palatină izolată este de 1/2500 nou-născuţi. Fraser a estimat la 4—7% riscul repetării despicăturii labiale la unul sau mai mulţi copii, dacă nici un părinte nu este afectat şi la 11% dacă un părinte este afectat. Despicătura palatină solitară se repetă dacă nu este asociată cu alte anomalii genetice în 3% din cazuri şi dacă părinţii sînt sănătoşi, iar proporţia creşte la 13% dacă un părinte este afectat şi un copil.

Tratamentul : după părerea pediatrilor corectarea chirurgicală a fisurii labiale se cere a fi făcută în primele 2 săptămîni de viaţă. La prematuri se poate face mai tîrziu, cînd au ajuns la greutatea corespunzătoare şi hemoglobina revine spre normal. La copiii sănătoşi se poate efectua operaţia chiar în primele 48 de ore. Unii chirurgi preferă cîteodată să aştepte 1—2 luni.

Operaţia pentru despicătura palatină se indică a fi efectuată la 18 luni. În aceste cazuri se fac mai multe operaţii în etape şi este necesară colaborarea dintre mai mulţi specialişti stomatologi pentru a reuşi operaţia atît din punct de vedere estetic cît mai ales funcţional. La aceşti bolnavi se asociază frecvent infecţii ale sinusurilor paranazale, hipertrofia amigdalelor cu polipi adenoizi, otită medie. Pentru acest motiv se va face întotdeauna un tratament adecvat cu antibiotice. Este necesară o colaborare strînsă între părinţii copilului bolnav şi medic. Reuşita operaţiei este foarte importantă, deoarece de multe ori aceşti copii se consideră inferiori colegilor lor.

Displazia fibroasă familială a mandibulei. Este o displazie osoasă avînd un caracter ereditar familial fiind o variantă a displaziei osoase ce apare în copilărie şi adolescenţă, afectînd mandibula deseori bilateral. Tumefierea dură şi durerea uşoară la nivelul mandibulei sînt de obicei singurele semne. Tumefierea mandibulei începe adesea la ambele ramuri, apoi se extinde simultan progresiv. Aspectul tipic apare la 2—5 ani, creşte rapid între 4—8 ani şi rămîne staţionar pînă la pubertate, apoi regresează încet. Apar anomalii orofaciale, dentare, deseori se constată adenopatie cervicală şi submaxilară. Radiografia pune în evidenţă multiple arii de osteoporoză cu subţierea şi neregularitatea cortexului osos. Natura acestei afecţiuni este pînă în prezent obscură. Pare a fi totuşi o variantă ereditară a displaziei fibroase poliostice. Ea afectează mai mult sexul masculin decît cel feminin. Mersul bolii este benign. Nu necesită un tratament deosebit dacă nu există tulburări în vorbire sau respiratorii. Uneori apar tulburări osoase severe, ce necesită rezecări.

Malformaţiile limbii

Macroglosia (fig. 246). Această anomalie este ocazional familială. În unele cazuri limba este doar aparent mai mare, ea fiind totuşi de formă normală, dar în anomalii cum ar fi hipoplazia mandibulei şi absenţa dinţilor, ea pare a fi mai mare de volum. Adevărata hipertrofie

a limbii este asociată cu întîrziere mintală în cretinism, sindromul Down și sindromul Cornelia de Lange, cu tulburări mintale, hipertrofie alveolară, macrosomie, deformații scheletice și statură mică în gangliosidoze și în sindromul Hurler și cu macrosomie, hipertrofie musculară, omfalocel și anomalii ale metabolismului glucidelor în sindromul Wiedemann-Beckuith.

Macroglosia are variate forme, ea poate fi localizată sau difuză și poate fi produsă de prezența superficială sau profundă a limfangioamelor sau hemangioamelor. În ultima formă tratamentul este chirurgical sau cu steroizi corticosuprarenali. În rare cazuri neurofibromatoza a fost găsită drept cauză a macroglosiei.



Fig. 246 — Macroglosie prin hemangiom.

Microglosia (limba hipoplazică). Această anomalie este mai rară ca macroglosia și este de obicei asociată cu alte anomalii congenitale.

Aglosia congenitală (lipsa limbii). Această formă este excepțional de rară și se asociază cu anomalii scheletice.

Sindromul aglosie-adactilie se caracterizează prin absența limbii, asociată cu absența dinților incisivi, despicătura arcadei palatine, bride intrasorale, anomalii ale porțiunii distale ale membrelor inferioare în special ale degetelor.

Limba despicată. Sindromul orofacial digital care este o boală transmisă ereditar x linkată, este limitat la sexul masculin deoarece pentru sexul masculin este letală. Limba este despicată și lobulată. Limba poate fi împărțită în 2—4 lobi și între ei să fie prezente hematoame. În acest sindrom mai pot fi întîlnite și alte anomalii bucale ca : pseudodespicătura mediană a buzei superioare, despicătura transversală a palatului dur sau despicătura asimetrică a palatului moale, benzi groase și fibroase ale mucoasei bucale de sus în jos ; absența incisivilor laterali inferiori, malpoziții dentare, dinți supranumerari.

Sindromul Mohr. Se transmite autosomal recesiv și se caracterizează printr-o despicătură a limbii pe linia mediană, asociată cu despicătura buzei pe linia mediană, surditate de conducere și anomalii faciale și digitale.

Mai există și alte forme de anomalii linguale cum ar fi : frenul lingual, limba geografică, limba brăzdată cu aspect scrotal, care poate avea un caracter familial dar adesea se găsește în mongolism. Există o altă categorie de anomalii linguale cum ar fi cele chistice :

a) chisturi linguale prin insule de substanță heterotopică cum ar fi cea gastrică mai ales la nivelul corpului lingual sau pe planșeul bucal ;

b) chisturi datorite tulburărilor în fuziunea arcurilor faringiene, cum ar fi variatele chisturi ale tireoglosului, cu cea mai comună localizare la nivelul osului hioid. În aceste forme tratamentul este chirurgical. Ruperea lor spontană este urmată de infecție iar simpla incizie poate antrena fistule cutanate.

Anomaliile dentare

Hipoplazia smalţului dentar. Se observă mai frecvent la nou-născuţii prematur. Această anomalie apare în urma unei tulburări în perioada prenatală, cînd se formează smalţul primei dentiţii, în special al incisivilor. Această anomalie se întîlneşte într-un procent mare la copii cu paralizie cerebrală în special la prematuri. S-a mai constatat că există o relaţie între hipoplazia smalţului dentar şi incompatibilitatea sanguină.



Fig. 247 — Sindromul Bloch-Sulzberger; anomalii dentare multiple.

Anomalii dentare datorită tetraciclinei. Administrarea tetraciclinei în perioada de formare şi creştere a dinţilor poate duce la tulburări de culoare. Este ca rezultat al depunerii medicamentului în dentină la nivelul liniei de creştere (O w e n). Poate interesa dentina primară sau permanentă sau ambele, depinzînd de durata şi de cantitatea medicamentului administrat şi de vîrsta sa. Tulburarea de culoare ce apare constă în aspectul închis al dinţilor. Această anomalie poate apare şi la dentiţia primară, dacă mamele acestor copii au primit în ultimele luni de gestaţie tetraciclină.

Dentinogeneza imperfectă (odontogeneza imperfectă) (fig. 247). Această anomalie apare sub forma unei dentine opalescente de origine ereditară. Este cea mai frecventă anomalie ereditară privind modificarea structurii dentare. Este afectată dentina ambelor dentiţii, primară şi permanentă, ca rezultat al insuficienţei diferenţierii complete a odontoblaştilor în timpul perioadei de dezvoltare a diferenţierii histiocitare. Smalţul este bine format, rădăcina este de obicei anormală, coroana dentară este normală, însă de culoare închisă cenuşie sau maronie. Această anomalie se întîlneşte frecvent în asociaţie cu osteogeneza imperfectă.

Amelogeneza imperfectă. Este o anomalie ereditară ce interesează smalţul. Se transmite dominant, nu pare a fi legată de sex. În cadrul acestei anomalii se descriu 2 forme:

a) amelogeneza imperfectă, ce interesează dezvoltarea matricei;
b) amelogeneza imperfectă, ce interesează stadiul de maturare şi formare a smalţului. În ambele dentiţii numai coroanele sînt implicate. În cazurile severe smalţul este foarte subţire, dinţii au formă conică şi cariile apar frecvent. Dacă este afectat stadiul de maturare a smalţului (hipocalcifierea ereditară a smalţului), coroana apare de aspect normal ca formă şi aspect, dar smalţul este de calitate slabă hipocalcifiat şi opac.

Anodonţia (lipsa dinţilor). Această anomalie congenitală poate fi parţială sau totală. Pot lipsi dinţii perechi din dentiţia permanentă. Incisivii laterali de la nivelul maxilarului sînt afectaţi cel mai frecvent. Dacă lipsesc dinţii incisivi laterali permanenţi congenitali adesea găsim în istoricul părinţilor asemenea anomalii. Uneori anodonţia poate fi mai extinsă, unul sau mai mulţi dinţi putînd lipsi. Restabilirea dentară se va face în perioada de adolescenţă.

Hipofosfatezia. Este o afecțiune ce se datorește unui defect enzimatic și care se transmite genetic recesiv caracterizîndu-se printr-un nivel scăzut al fosfatazei alcaline în serul sanguin și alte țesuturi. Există o dezvoltare anormală și incompletă a țesutului osos. Dinții sînt de obicei mici și cu rădăcini anormale.

Disautosomia. Este un sindrom congenital care interesează cavitatea bucală ce se manifestă clinic prin vărsături, insensibilitate la durere și o marcată tocire a dinților. Această tocire sau măcinare a dinților se întîlnește în special la vîrsta de 2—3 ani. Pe lîngă aceste anomalii mai întîlnim la acești pacienți o modificare a faciesului, care este mic. Tratamentul acestui sindrom beneficiază de progresele făcute în ortodonție.

Osteopetroza. Este o tulburare a formării osoase în timpul vieții fetale, interesînd structura oaselor. Este interesată în special structura oaselor bazilare și orbitare mai ales în cazurile severe. Aspectul feței este caracteristic și constă dintr-o combinare a unui aspect larg al craniului și feței superioare cu aspectul foarte mic al porțiunii inferioare a feței. Mandibula este hipoplazică, cu o iregularitate a ariei sclerotice. Unii dinți pot lipsi, alții prezintă o hipocalcifiere. Mai constatăm și erupții dentare întîrziate. Putem întîlni în asemenea cazuri uneori și tulburări de vedere și auz.

Disostoza cleidocranială. Această anomalie congenitală se caracterizează prin absența incisivilor laterali permanenți la nivelul maxilarelor, alteori acompaniați de dinți supranumerari. Afecțiunea congenitală se transmite dominant. Alteori întîlnim situații cu persistența dentiției primare și o considerabilă întîrziere a erupției dentiției permanente.

Displazia ectodermală. În acest sindrom putem întîlni anomalii ale tuturor structurilor ectodermale, la care se asociază anodonția completă sau incompletă. În aceste cazuri corpul maxilar poate fi nedezvoltat, dar corpul mandibulei este de obicei normal.

Displazia condroectodermală. În această anomalie dinții pot fi prezenți dar sînt mici cu multiple malformații. În porțiunea inferioară anterioară a mandibulei ei pot lipsi. Există adesea o unire a porțiunii mijlocii a buzei superioare cu fața gingivală a porțiunii anterioare a maxilarului.

Numeroase anomalii dentare pot fi întîlnite în asociere cu fisura labială simplă sau asocierea ei cu fisura palatină unilaterală sau bilaterală.

În literatură sînt citate o serie de sindroame cu anomalii orofaciale, ce se datoresc anomaliilor cromozomiale. Cele mai multe din ele se datoresc aberațiilor cromozomiale.

În *sindromul Down* erupția dentară apare cu întîrziere, unul sau mai mulți dinți pot lipsi sau prezintă anomalii diverse. Boala periodontală este prezentă în acest sindrom. Malocluzia este găsită în procent mare, însoțită de prognatism mandibular. Fisura palatină și labială pot fi întîlnite în cazurile severe de sindroame cromozomiale autozomale cum ar fi : Trisomia 6, Trisomia 13—15 și Trisomia 18. Alte anomalii craniene sau faciale apar în aceste trisomii și în multe sindroame cromozomiale gonozomale.

Anomaliile nazale, paranazale ale sinusurilor și faringelui

În cadrul acestui capitol sînt descrise două forme comune de malformații ale nasului și sinusurilor paranazale : fisura palatină și atrezia coanală.

Despicătura palatină. În această anomalie cavitatea nazală datorită comunicării cu cavitatea bucală este expusă contactului cu alimentele, producîndu-se inflamații cronice ale mucoasei nazale și sinusurilor. Dacă există o blocare a unei părți nazale putem întîlni sinuzite cronice, rinite cronice și tulburări respiratorii.

Atrezia coanală. Este descrisă ca o închidere posterioară a porțiunii nazale, care este conectată cu nazofaringele. Atrezia coanală poate fi unilaterală sau bilaterală, osoasă sau membranoasă, completă sau parțială. Acest defect este adesea prezent la bolnavii cu acrocefalosindactilie (sindromul Aper). Un copil care prezintă o asemenea anomalie va prezenta dificultăți respiratorii și de alimentație foarte serioase. Copiii au tendința să respire pe nas, motiv pentru care ei trebuie să învețe să respire pe gură. Diagnosticul se stabilește prin observarea tulburărilor respiratorii care dispar cînd copilul stă cu gura larg deschisă. Atrezia coanală unilaterală se diagnostichează după 3 ani, cînd copiii se plîng de înfundarea unei nări sau prezintă constant o secreție dintr-o parte a nasului. Diagnosticul se stabilește radiografic. Tratamentul de reparare definitivă chirurgicală se va face în primele săptămîni de viață sau cînd este posibil se poate amîna pînă la 1 — $1^1/_2$ ani.

Există și alte malformații ale nasului și sinusurilor, dar sînt mai rare. Acestea includ : fisurile mediofaciale, chisturile nazale și ale sinusurilor, dinții ectopici și encefalocelul. Encefalocelul rezultă din hernierea meningelui prin fosa anterioară craniană în nas și sinus, cavitățile putînd conține sau nu țesut cerebral. Această masă herniară poate apare la nivelul frunții, fosei nazale, sau nazofaringelui. Diagnosticul se va bănui cînd există o masă herniară la nivelul nasului, sinusurilor, faringelui, la începutul copilăriei.

Există cîteva boli congenitale care afectează nasul, unele din ele transmițîndu-se dominant. O mare importanță în acest sens o are teleangiectazia ereditară (boala Rendu-Osler și Weber). Această afecțiune se transmite autozomal dominant, apare frecvent la copiii mai mari și se manifestă prin epistaxis repetat de la nivelul telangiectaziei septului nazal. Diagnosticul se stabilește găsind telangiectazia și prezența acestei afecțiuni în istoric și antecedentele familiale. Tratamentul este extirparea telangiectaziei la pacienții cu epistaxisuri repetate.

Anomalii nazo- și orofaringiene

Fiziologia nazo-orofaringiană este numai parțial cunoscută. Se știe că ambele părți, atît cea nazală cît și cea orofaringiană, au un rol esențial în producerea sunetelor pentru o vorbire corectă.

Cea mai comună malformație a nazo-orofaringelui este aceea care se asociază cu fisura palatină. Aceste malformații apar mai frecvent

decît 1/1000 nașteri. Ele au fost produse experimental la animale folosindu-se un număr mare de agenți teratogeni, dar care nu au putut fi confirmați și la om. Toate aceste malformații pot fi asociate cu o vorbire anormală nazală.

Au mai fost descrise și alte malformații nazofaringiene cum ar fi : atrezia nazofaringiană, chisturile dermoide ale nazofaringelui, diverticulii faringelui, care ar rezulta din resturile țesutului faringian embrionar.

Anomaliile urechii

Malformațiile urechii interne sînt în general asociate cu anomalii ale sistemului nervos. Putem întîlni variate anomalii de la agenezia oaselor labirintului, anomalii ale canalelor semicirculare și cohleare. Aceste anomalii se pot diagnostica radiografic. Oasele cohleare se vizualizează bine la radiografie, deoarece se osifică foarte timpuriu, în comparație cu restul oaselor craniului. Este important studiul malformațiilor oaselor labirintului în toate cazurile suspecte de pierderea auzului. Dacă există astfel de anomalii, clinicianul se va gîndi și la posibilitatea existenței anomaliilor sistemului nervos. Aceste malformații nu se întîlnesc frecvent,. ele apar în număr redus în cazurile de surditate congenitală.

Cea mai comună leziune a urechii interne din care rezultă lipsa auzului este *absența celulelor din organul Corti.* Dacă avem de-a face cu afecțiuni genetice ca sindromul Waardenburg, sau în urma acțiunii virusului rubeolei care duce la distrugerea acestor celule, alte celule noi nu se formează. Lipsa acestor celule nu se poate detecta radiologic.

Anomaliile urechii medii, împiedicînd transmiterea undei sonore la urechea internă duc la pierderea auzului. Aceste anomalii sînt variabile, de la aplazia urechii medii întîlnită în *sindromul Treacher-Collins,* la malformații mai minore, care cauzează fixarea unui singur os sau a 2 oscioare. În multe cazuri lipsește membrana timpanică sau nu este diferențiată complet, iar conductul auditiv extern este încă închis prin oasele palatine. Malformațiile urechii medii sînt frecvent întîlnite în legătură cu malformațiile primelor 2 arcuri branchiale, expresie a malformațiilor majore sau minore ale feței și palatului.

Cînd avem anomalii ca : fisură palatină, nas bifid, hipoplazia mandibulară, trebuie să ne gîndim la posibilitatea existenței și a unei anomalii a urechii medii cu tulburare în auz, în special de conducere.

Malformațiile *urechii medii* sînt asociate cu anomalii ale *urechii externe.* Anomaliile urechii externe includ : deviații ale pavilionului, *absența pavilionului urechii, ale tegumentelor din jurul urechii.*

Anomaliile urechii externe se asociază frecvent cu anomalii renale ca : rinichiul în potcoavă, agenezia renală. Pentru acest motiv în anomaliile auriculare se impune efectuarea unei urografii excretorii. Sînt descrise cazuri cu meningite și colesteatoame secundare unor infecții auriculare grefate pe malformații congenitale ale urechii medii. Infecția

auriculară ocultă se va considera la pacienţii cu anomalii congenitale care au febră neexplicabilă.

Se cunoaşte pînă la ora actuală că aproximativ 50% din toate surdităţile sînt de natură ereditară. Numărul bolilor ereditare ale urechii, cu sau fără alte afecţiuni de organ sau sistem este foarte mare pierdere de auz la copil, în special dacă este afectată urechea internă, poate fi considerată de natură genetică, dacă nu găsim alte cauze. Orice tulburare congenitală care interesează urechea externă sau medie este de obicei asociată cu alte anomalii craniofaciale. Una din cele mai comune boli de acest fel este sindromul Teacher-Collins, care este congenital şi se transmite autosomal dominant cu o incompletă penetrare. În acest sindrom printre alte anomalii vom întîlni următoarele : mandibulă mică, maxilar mic, anomalii oculare cu expresia tipică a feţei. Uneori sînt asociate şi anomalii renale. Malformaţiile urechii medii sînt comune în acest sindrom.

O altă boală congenitală cu transmiterea autosomal dominantă este boala Apert şi Crouzon, în care sînt prezente malformaţii ale urechii medii.

Otoscleroza şi alte boli comune ale urechii medii, sînt boli ce se transmit autosomal dominant, care au o penetranţă variabilă. Boala se caracterizează prin pierderea treptată a auzului, care poate fi de conducere sau nu. Debutul bolii este în deceniul III şi IV de viaţă. Uneori ocazional se întîlneşte la copiii mici. Această anomalie se va suspecta la copiii cu pierderea auzului şi la care din istoric descoperim asemenea tulburări şi în familie.

Tulburări de auz datorită urechii medii putem întîlni şi în alte boli ca mucopolizaharidozele datorită hipersecreţiei de mucus în urechea medie.

Osteogeneza imperfectă. (sindromul Van der Halve). Este o boală ce se transmite autosomal dominant cu o variabilă penetraţie şi care interesează ţesutul elastic, este des asociată cu scăderea auzului şi vertij. Pierderea auzului poate fi prin afectarea mecanismelor de conducere, de percepţie sau ambele. Pierderea auzului cu malformaţii congenitale ale urechii medii se asociază şi cu anomalii cardiace. Copiii cu orice formă de pierdere congenitală a auzului datorită unor împrejurări ce ţin de urechea medie sau internă, trebuie să aibă efectuat un examen cardiac inclusiv ECG, pentru a exclude o anomalie cardiacă.

Bolile congenitale ale urechii interne sînt numeroase. Una dintre aceste afecţiuni, care este cea mai comună şi uşor de identificat, este sindromul Waardenburg. Acest sindrom, care se transmite autosomal dominant, cu penetraţie variabilă, constă din : surditate bilaterală de percepţie, modificări de culoare a părului, heterocromia irisului, distanţă mare între ochi şi fantă antimongoloidă la ochi. Sindromul poate apare cu orice combinaţie a semnelor enunţate.

Sindromul Jervell, Lange-Nielson. Este o boală ce se transmite autosomal recesiv, asociată cu surditate ce ţine de urechea internă. Se caracterizează prin pierderea severă a auzului, însoţită de tulburări de conducere cardiacă, asociată cu prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă. Aceşti copii au în antecedente multiple perioade în care prezintă sincope, putînd apare uneori decese neexplicabile. Sincopele

se atribuie în general fibrilației atriale, iar decesul brusc fibrilației ventriculare. Aceasta justifică și mai mult efectuarea ECG întotdeauna cînd întîlnim copii cu pierderea auzului.

Boala Alport. Este o afecțiune foarte importantă, se transmite autosomal dominant, cu penetrație variabilă și care apare primar la sexul masculin. În această boală pierderea auzului este progresivă, ținînd de urechea internă, debutul bolii este la sfîrșitul primului deceniu. Uneori glomerulita progresivă constituie un simptom mai important al bolii decît pierderea auzului. Primele semne sînt scăderea auzului la copiii la care se găsește și hematurie microscopică sau macroscopică. Boala renală are o evoluție progresivă la băieți și duce la deces prin insuficiență renală. Pentru acest motiv la acești copii se impune efectuarea unui examen renal.

Am descris doar un număr mic de afecțiuni ce evoluează cu surditate, ele sînt poate mai multe. Este cunoscut și citat în literatură că probabil fiecare individ este purtătorul unui număr de gene ale surdității. Este posibil ca ambii părinți să posede asemenea gene. Familia care se întemeiază trebuie să fie prevenită și asupra unei asemenea posibilități.

Una din formațiunile tumorale comune la copii și care se găsește în urechea medie sau mastoidă, este colesteatomul, care se clasifică în 3 grupe. Cel mai puțin comun este cel congenital și care pare să derive din celulele epiteliale restante. El se manifestă ca o tumoare cerebrală sau ca alte tumori primare la copiii cu localizare în osul temporal cum ar fi granulomul eozinofilic.

Malformațiile ochilor

Examenul ocular face parte din examenul obiectiv al fiecărui nou-născut, imediat după naștere și care are ca scop depistarea unor eventuale anomalii congenitale. Malformațiile oculare se împart după cum urmează :

Malformații ale globului ocular. Amintim că aceste anomalii pot apare în orice parte a globului ocular și anexelor lui, dacă există o tulburare ce împiedică dezvoltarea lor normală.

Dacă avem de-a face cu o dezvoltare insuficientă a veziculelor optice primare, va rezulta anoftalmia (absența completă a ochilor) (fig. 248).

Dacă ambele vezicule optice primare sînt sudate, produc ciclopia, adică existența unui singur ochi pe linia mediană.

Dacă există o dezvoltare insuficientă în fazele mai tardive ale dezvoltării, pot rezulta variate microftalmii.

O altă anomalie este coloboma — ce poate apare la nivelul irisului, cristalinului, coroidei, retinei etc. Coloboma coroidei și retinei, spre exemplu, apare ca o suprafață de culoare cenușie, care se extinde de la periferie spre disc, de obicei în cadranul inferior. Anomaliile oculare grave sînt frecvent asociate cu aberații cromozomiale cum ar fi : trisomia „D“ (13—15).

Anomalii ale pleoapelor. Cea mai frecventă anomalie întîlnită la nivelul pleoapelor este *ptoza palpebrală,* care poate fi unilaterală sau bilaterală. Dacă este persistentă se datorește de obicei unui defect de dezvoltare a mușchiului ridicător al pleoapei superioare. Această anomalie este adesea de natură ereditară. Ptoza palpebrală poate apare sin-

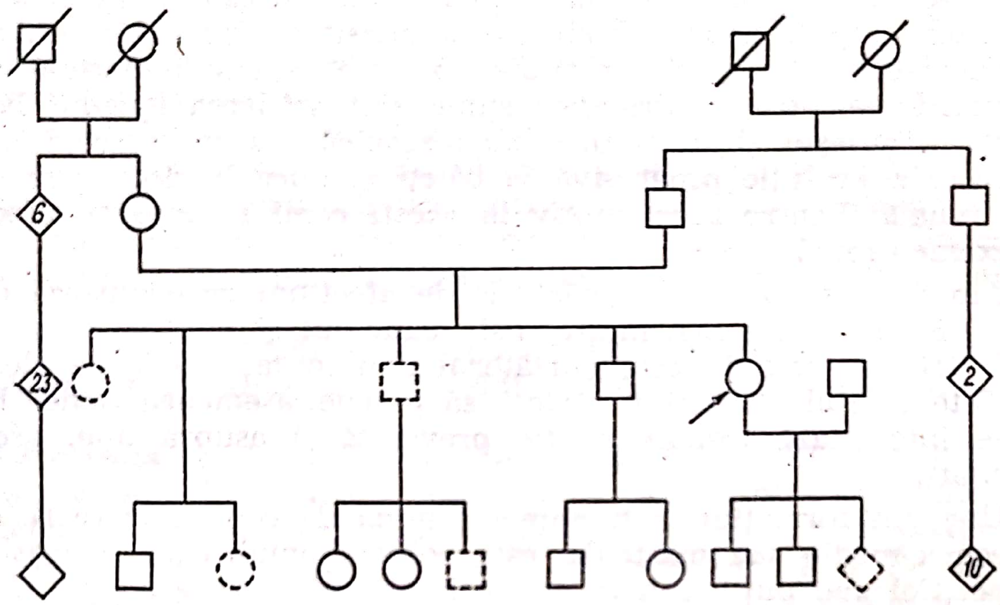


Fig. 248 — Transmiterea ereditară în anoftalmie.

gură sau asociată cu alte anomalii, în aceste cazuri impunîndu-se excluderea altor leziuni cum ar fi : leziunea nervului III cranian, sindromul Horner, sau miastenia gravis. Dacă există ptoză bilaterală, de obicei găsim anomalii de poziție și a capului (fig. 249).



Fig. 249 — Torticolis ocular cu ptoză palpebrală.

Cea mai comună anomalie a pleoapelor este *epicantusul,* semn întîlnit în mongolism, uneori îl găsim și la persoane sănătoase, avînd caracter familiar.

Anomalii ale conjunctivei. Cu excepția tulburărilor de pigmentație, restul anomaliilor sînt rare. Putem întîlni de la benzi conjunctivale pînă la absența lor. Uneori putem întîlni angioame, limfangioame.

Anomalii ale corneei. Cele mai comune anomalii ale corneei sînt cele asociate cu tulburări ale *transparenței* ei. Opacitatea corneei poate apare în urma contactului dintre cristalin sau iris și cornee sau datorită dezvoltării imperfecte a stromei endoteliului.

Tulburări în *pigmentarea* corneei apar în endoteliu sau epiteliu, ce se asociază frecvent cu melanoze ale conjunctivei.

O altă anomalie observată ocazional sub forma unei opacități anulare la nivelul periferiei, este numită arc senil și cunoscută în general ca și embriotoxon.

Anomalii de formă sînt *microcorneea, megalocorneea,* ce pot apare în urma unui glaucom congenital.

Dermoide congenitale ale corneei sînt întîlnite rar, ele putînd apare pe o porţiune mică în unele cazuri, iar în alte cazuri mai severe, se pot întîlni chiar în interiorul corneei. Aceste formaţiuni sînt compuse din grăsime şi ţesut fibros, adesea acoperite cu păr.

Cheratita interstiţială apare frecvent între 5—15 ani, poate apare însă şi la începutul primului an de viaţă, cea mai frecventă cauză fiind sifilisul congenital.

Disautonomia familială (sindromul Riley Day). În această entitate clinică sînt prezente următoarele simptome constante : absenţa congenitală a secreţiei lacrimale, hipoestezia sau anestezia corneană ; uneori apare opacifiere sau chiar ulceraţia corneei.

Depuneri superficiale de calciu pot apărea primar sau să fie asociate cu uveita sau se întîlnesc în boala Still.

Mai putem întîlni modificări corneene ca inelul Kayser Fleischer, ce apare în boala Wilson.

Modificări corneene întîlnim de obicei în tulburări ale metabolismului mucopolizaharidic, modificări ce sînt evidente în următoarele sindroame : Hurler, Morquio, Scheue, Hunter, Sanfilippo.

Anomalii ale aparatului lacrimal. Obstrucţia canalului lacrimal apare mai rar congenital şi se descoperă de obicei la începutul primei săptămîni de viaţă.

Anomalii ale scleroticei. La nou-născuţi, din cauză că această tunică este foarte subţire, ea apare de culoare albastră. Acest aspect se va deosebi de adevărata anomalie congenitală, aşa-zisa boală a sclerelor albastre, ce se întîlneşte în osteogeneza imperfectă.

Glaucomul congenital. Glaucomul este o boală rară, dar foarte serioasă în privinţa frecvenţei. În diferite statistici frecvenţa oscilează între 0,008 — 0,0003%. În incidenţa copiilor orbi de vîrstă şcolară ponderea lui este de 5—13%.

Glaucomul este o boală ce se transmite autosomal recesiv. Aproximativ $^2/_3$ din bolnavi sînt de sex masculin. Cam la $^3/_4$ din cazuri boala este bilaterală. În 80—90% din cazuri boala se descoperă la sfîrşitul primului an de viaţă. Această afecţiune apare în urma unei anomalii care împiedică circuitul normal al umoarei apoase, avînd drept consecinţă creşterea presiunii intraoculare, mărirea de volum a globului ocular. Popular chiar se spune „boala ochilor de bou". Cele mai importante simptome sînt : lăcrimarea, fotofobia, blefarospasmul, modificări ale corneei date de edem, creşterea diametrului corneean. Acest diametru măsoară 10 mm sau mai puţin la naştere şi mai puţin de 12 mm înainte de sfîrşitul primului an de viaţă. Dacă dimensiunile sînt peste 11 mm la naştere şi peste 12 mm în primul an, se suspectează prezenţa glaucomului.

Alte opacifieri corneene în copilărie pot sugera glaucomul congenital. Aici se încadrează : edemul corneean congenital idiopatic, distrofia corneeană congenitală, inflamaţia intrauterină a corneei. Glaucomul congenital mai poate fi întîlnit, în sindromul cauzat de rubeolă.

Glaucomul se poate asocia cu anomalii ca : aniridia, sindromul Sturge-Weber, neurofibromatoza, sindromul Lowe, Pierre-Robin, microcorneea și disgenezia mezodermală (sindromul Axenfeld).

Anomalii ale cristalinului. *Cataracta congenitală* este o boală caracterizată printr-o opacifiere marcată a cristalinului care este prezentă

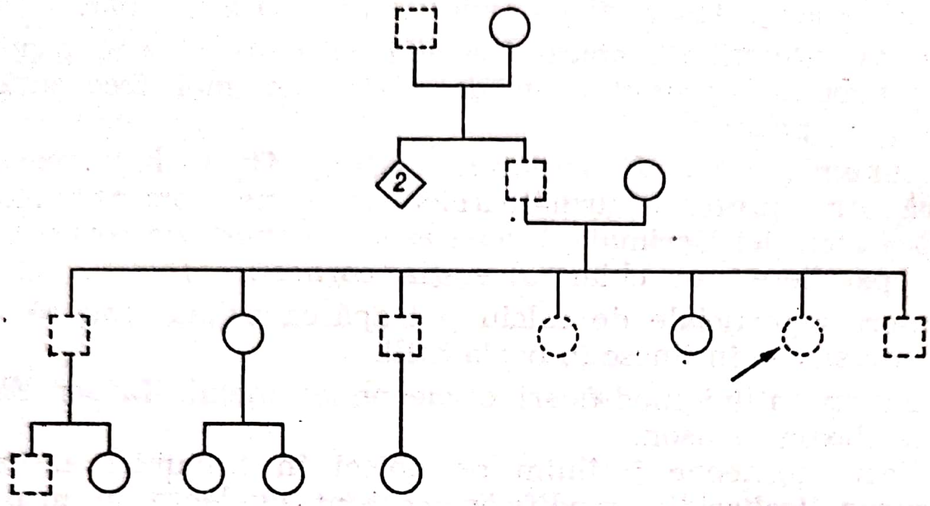


Fig. 250 — Transmisie ereditară în cataracta congenitală.

de la naștere sau care devine evidentă la scurt interval. Cataracta congenitală este de obicei parțială și staționară.

Cataracta lamelară sau zonală este aceea care se manifestă prin opacifiere aranjată sub forme de zone în mijlocul cristalinului și care se datorește unei deficiențe nutritive a cristalinului. Ea poate apare în cazurile cu rahitism, hipocalcemie, tetanie sau în tulburări metabolice diverse. În alte cazuri tulburarea are un caracter familial. Uneori cataracta capsulară se găsește în mongolism.

Cataractele centrale sînt congenitale, deseori se formează în timpul vieții intrauterine și sînt frecvent familiale (fig. 250). Ele sînt mici, rar progresive și dau rareori tulburări vizuale. Există date în literatură care atestă producerea de cataracte experimentale la animale prin administrarea de cantități mari de lactoză sau galactoză.

Tratamentul în această afecțiune este chirurgical și se va efectua în jurul vîrstei de 10—12 luni, de cele mai multe ori cu rezultate bune. În cazurile în care este prezent nistagmusul sau alte anomalii, prognosticul este mai grav.

Deplasarea spontană congenitală a cristalinului se întîlnește în sindromul Marfan.

Anomaliile irisului, corpului ciliar și coroidei. Una din cele mai comune defecte congenitale este *coloboma*.

Există anomalii cu privire la numărul pupilelor *(policoria)*, anomalii legate de forma pupilei *(discoria)*, și anomalii cu privire la localizarea pupilei *(corectopia)*.

Aniridia este o boală frecvent bilaterală, transmisă ereditar dominant, asociată cu aplazia maculei, vedere slabă, nistagmus și fotofobie. Acestei anomalii i se pot asocia glaucomul, cataracta care este frecvent prezentă, anomalii ale extremităților, discrania. Studii recente leagă

această anomalie de tumora Wilms şi malformaţiile aparatului genital masculin.

Corpul ciliar are puţine anomalii excepţional coloboma. Coroida este frecvent sediul colobomei.

Anomaliile retinei şi nervului optic :

— Coloboma retinei.

— Chisturi şi bride congenitale sînt uneori descrise.

— Anomaliile maculei sînt rare, ele pot apare uneori în fibroza retrolenticulară.

— Retinita pigmentată este degenerarea pigmentară a retinei ce se datorește degenerării neuroepiteliului şi pigmentului de la nivelul retinei. Aceste modificări produc tulburări de adaptare la întuneric (orbirea nocturnă), defecte ale cîmpului vizual, vedere tubulară, uneori chiar cecitate. Acestei afecţiuni i se pot asocia şi alte defecte genetice însoţite uneori de tulburări neurologice. Este o boală ereditară adesea bilaterală. La examenul oftalmoscopic se constată fundul de ochi de aspect tipic, cu vascularizaţia diminuată, discul de culoare galbenă şi prezenţa scotoamelor inelare în zona ecuatorială.

Modificări retiniene apar şi în sfingolipidoze, în special în cele trei forme familiale.

Gangliosidoza (boala Tay Sachs) caracterizată prin prezenţa unei arii de culoare albă în regiunea maculară şi prezenţa unei aripi de dimensiune mai mică de culoare roşie în centru, atrofia retinei şi a discului optic cu cecitate. Aria de culoare albă, apare în urma tumefierii şi degenerării celulelor ganglionare de la nivelul ganglionilor retinieni, asociate cu acumularea de ganglioside.

Sfingomielinoza (boala Niemann-Pick), se dezvoltă la nivelul sistemului reticulo-endotelial şi sistemului nervos. Acumularea sfingomielinei, în celulele reticulo-endoteliale, produce visceromegalii. Această substanţă se acumulează şi la nivelul ganglionilor retinieni. Pata roşie centrală se întîlneşte în 25—50% din cazuri, asociată cu slăbirea vederii, strabism şi atrofie optică.

Cerebrosidozele sînt un grup rar de boli familiale, ce apar la nivelul sistemului nervos central, sistemului reticulo-endotelial. Dintre acestea menţionăm boala Gaucher în care strabismul este un semn comun.

Persistenţa hiperplastică a vitrosului primar, anomalie oculară unilaterală, este cauzată de insuficienţa regresării tunicii vasculare a cristalinului. Ea apare sub forma unei mase de ţesut fibros ce înglobează procesele ciliale şi se întinde înapoia cristalinului. Ochiul este adesea microftalmic. Anomalia se observă la nou-născuţii la termen.

Displazia retiniană. Această anomalie poate fi prezentă uniocular, dar displazia retiniană completă a fost recent identificată în aberaţia cromozomială „D" 13—15. Acest sindrom se caracterizează prin malformaţii congenitale oculare bilaterale, malformaţii cerebrale severe, ale inimii şi altor viscere, adesea incompatibile cu viaţa ; uneori se asociază cu anomalii cum ar fi : despicătura labială, despicătura palatină, polidactilie, iar într-un asemenea caz s-a întîlnit chiar anoftalmie. Displazia retiniană extensivă este asociată cu microftalmie, coloboma irisului,

corpului ciliar şi coroidei, cataractă şi persistenţa hiperplaziei primare a vitrosului.

Retinoblastomul este o tumoare malignă cu punct de plecare în nucleii retinieni, cu tendinţa de a prinde unul sau ambii ochi. În anul 1931 incidenţa lui a fost de 1/34 000 naşteri, iar în 1961 de 1/17 000 naşteri. În 30% din cazuri afecţiunea este bilaterală. Se pare a se transmite ereditar autosomal dominant. Cea mai comună formă din punct de vedere anatomopatologic este cea nediferenţiată.

Caracteristică este prezenţa de zone necrotice cu depunere de calciu. Tumora are tendinţa de a invada nervul optic, pentru a ajunge în spaţiul subarahnoidian şi apoi la creier. Are mare predilecţie de a se metastaza pe cale sanguină. Un semn ce apare frecvent la copii este strabismul ce obligă la un examen oftalmoscopic. Se poate observa uneori detaşarea retinei, iar un semn căruia trebuie să i se dea o importanţă deosebită este prezenţa calciului în leziune. Tratamentul în localizarea unilaterală este enucleerea imediată.

Anomalii ale orbitei. Un număr mare de anomalii ale craniului şi feţei interesează şi orbita, fiind cauzate de defecţiuni cu sutura oaselor craniului.

Oxicefalia apare de obicei în urma fuziunii celor două suturi coronare şi a suturii sagitale. Anomalia se asociază cu exoftalmie în urma interesării orbitei. Un alt semn prezent, comun este strabismul divergent. Adeseori întîlnim creşterea presiunii intracraniene iar în unele cazuri edem papilar cu atrofie optică şi cu tulburări serioase de vedere.

În *plagiocefalie,* tulburarea oculară este de obicei asimetrică.

Disostoza cranio-facială (boala Crouzon) este un sindrom care include acrocefalia, exoftalmia marcată, fisura palpebrală, antimongoloidă, strabism divergent şi în unele cazuri atrofie optică.

În hipertelurism separaţia dintre cei doi ochi este mai mare. Strabismul şi atrofia optică sînt adesea prezente.

Sindromul Treacher-Collins sau **Franceschetti** (disostoza mandibulo-facială se manifestă prin defecte labiale, a oaselor faciale şi a urechii. Forma completă include colobome simetrice ale buzelor, fisuri palpebrale antimongoloide, anomalii nazale, hipoplazia mandibulei şi malarului, malformaţii ale pavilionului urechii, canalului auditiv extern, surditate, arcade palatine înalte.

Există şi alte sindroame ca : displazia oculo-auriculo-vertebrală (sindromul Goldenhar), sindromul Pierre-Robin, sindromul Hollerman-Streiff.

Reticuloendotelioza Hand-Schüller-Cristian poate interesa orbita, producînd exoftalmie.

Strabismul cu diferitele lui variante este dificil de a fi înglobat în cadrul malformaţiilor congenitale, dar nu se poate exclude în totalitate, deoarece se descrie în literatură că strabismul convergent poate avea şi o cauză congenitală.

Acelaşi lucru se poate spune şi despre nistagmus care poate fi întîlnit în diverse sindroame caracterizate prin variate şi multiple malformaţii congenitale.

Malformațiile sistemului locomotor (oase, mușchi, articulații)

Dezvoltarea aparatului locomotor

Piesele scheletice sînt un produs de diferențiere a țesutului mezenchimal atît pentru piesele osoase, care sînt precedate de modele cartilaginoase, cît și pentru acelea care apar printr-o transformare directă a mezenchimului în țesut osos.

Din toate formațiunile anatomice ale organismului, sistemul osos este acela a cărui perfectare depășește cel mai mult viața fetală, desăvîrșirea lui morfofuncțională prelungindu-se foarte mult timp după naștere.

Înainte de a arăta principalele malformații ale sistemului osos, considerăm necesar să facem cîteva precizări de ordin embriologic.

În privința dezvoltării sistemului osos axial putem spune următoarele :

La constituirea vertebrelor participă materialul celular al sclerotoamelor care proliferează și organizează în jurul coardei dorsale și a măduvei spinării manșoane celulare dense, în așa fel încît forma aproximativă a corpului vertebrelor se poate întrezări foarte timpuriu (fig. 251). Dacă se urmărește procesul de edificare a unei vertebre, atunci se poate observa că la formarea corpului vertebral colaborează materialul celular provenit din 2 sclerotoame simetrice, unul drept și unul stîng (fig. 251 bis).

Mai trebuie spus că materialul celor două sclerotoame nu ia parte în întregime la constituirea unui corp vertebral care va fi edificat pe seama întregii zone dense a sclerotomului la care se adaugă jumătatea caudală a zonei clare a sclerotomului care o precedă. Restul zonei clare va furniza materialul celular necesar edificării discului intervertebral. Apoi țesutul mezenchimal condensat se transformă, edificînd tipul cartilaginos al corpului vertebrei, iar acesta prin osificare dă corpul osos al vertebrei.

Concomitent cu dezvoltarea corpului vertebrei are loc și formarea arcurilor neurale sau arcurilor vertebrale, ale căror proeminențe provin tot din materialul mezenchimal al sclerotoamelor. La embrionul uman procesul de edificare a modelului cartilaginos al vertebrelor are loc în luna a II-a, începutul făcîndu-se la nivelul corpului vertebrei. Modelele cartilaginoase ale arcurilor vertebrale apar mai tîrziu, în cursul lunii a IV-a, moment cînd are loc și unirea arcurilor vertebrale între ele.

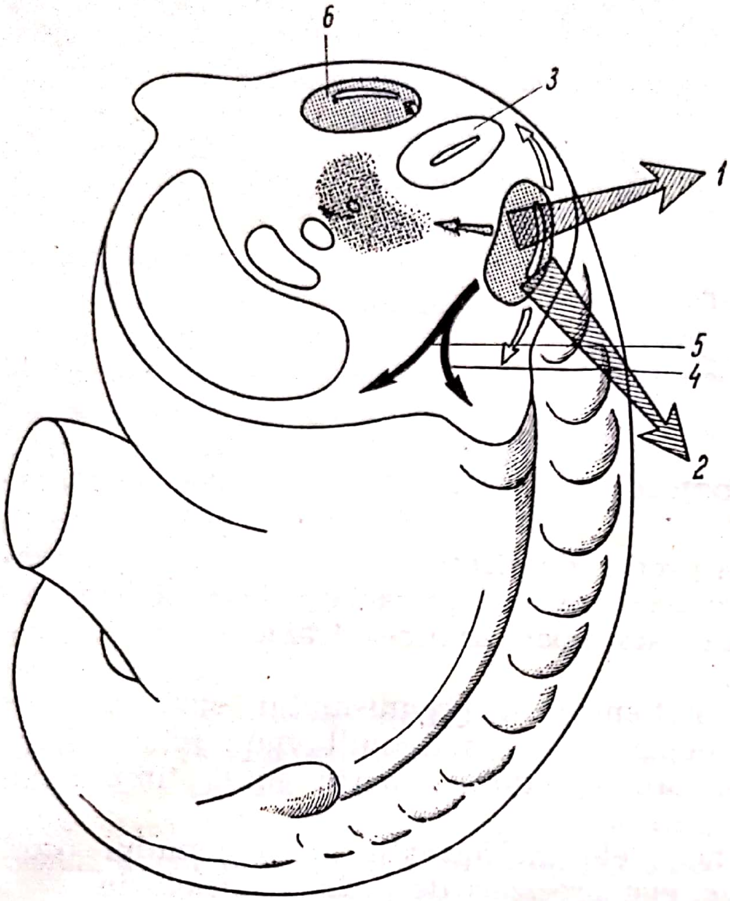


Fig. 251 — Dezvoltarea și diferențierea somitelor (după Tuchmann-Duplessis)

1 — Sclerotoamele. *2* — Dermomiotoamele — dermatom, miotom. *3* — Coarda dorsală. *4* — Splanhnopleura. *5* — Somatopleura. *6* — Somită.

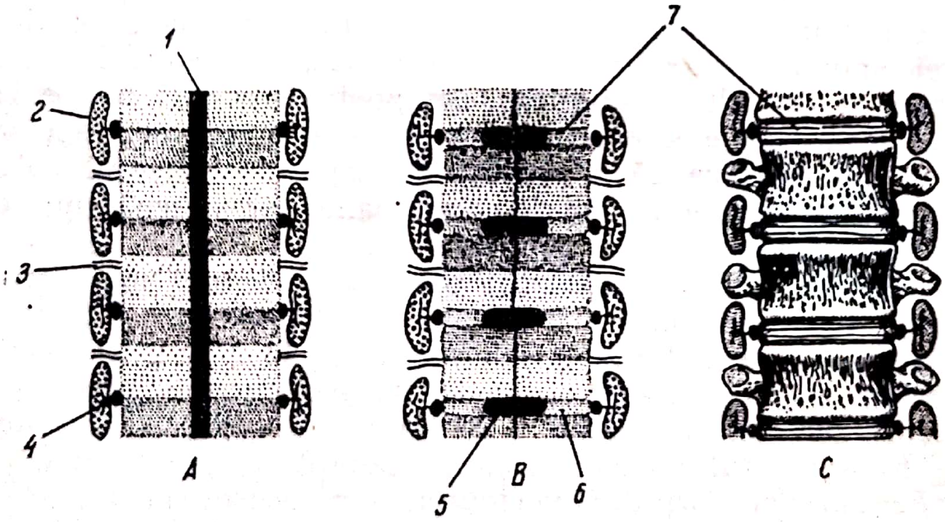


Fig. 251 bis — Dezvoltarea coloanei vertebrale (după J. Langman).

A — A patra săptămînă de dezvoltare ; sclerotoamele înconjură coarda dorsală prezentînd o porțiune caudală densă și una cranială mai puțin densă. *B* — Se formează copii vertebrali precartilaginoși. Coarda dorsală regresează cu excepție în regiunea discului intervertebral unde ea formează nucleul pulpos. *C* — Coloana vertebrală la adult. *1* — Coarda dorsală. *2* — Miotomul. *3* — Artera intersegmentară. *4* — Nervul segmentar. *5* — Nucleul pulpos. *6* — Inelul fibros. *7* — Discul intervertebral.

Se poate întîmpla uneori ca această alipire să nu se producă, canalul rahidian rămînînd incomplet organizat în partea posterioară. În felul acesta ia naştere o anomalie de dezvoltare cunoscută sub numele de spina bifida. De asemenea, se poate produce lipsa de dezvoltare a unor vertebre care generează oligospondilia (fig. 252). La fetusul uman la termen dezvoltarea vertebrelor nu este încă definitivă.

Pînă la 14—15 ani mai pot apare puncte de osificare secundare.

Coastele şi sternul sînt tot de provenienţă sclerotomială. Ele provin din scleromere sau din porţiunea mai densă a sclerotoamelor. Ţesutul mezenchimal de la acel nivel proliferează şi migrează activ în sens ventrolateral, în felul acesta formîndu-se două lame de ţesut mezenchimal dens, constituind arcurile costale sau arcurile viscerale, ce reprezintă modele fibroase ale viitoarelor coaste. După modelul fibros ia naştere modelul cartilaginos. În acelaşi timp extremităţile distale ale primelor şapte coaste din dreapta se unesc între ele prin intermediul unei piese cartilaginoase alungite, care constituie creasta sternală reprezentînd rudimentul unei jumătăţi de stern. Acelaşi proces are loc şi de partea stîngă. Astfel iau naştere hemisternul stîng şi cel drept de natură cartilaginoasă.



Fig. 252 — Oligospondilia — aspect general (după Törö şi Csabo).

La om osificarea coastelor este foarte timpurie, începînd din a 40-a — a 50-a zi a vieţii embrionului, cînd apare un focar de osificare, care se extinde în întreg modelul cartilaginos. Osificarea sternului apare însă mai tîrziu, în luna a V-a sau chiar mai tardiv.

În ceea ce priveşte dezvoltarea oaselor ce alcătuiesc scheletul capului, din punct de vedere embriologic şi anatomic trebuie să facem deosebirea între oasele craniului si scheletul format din oasele feţei.

În general trebuie să ştim că toate piesele osoase ale craniului sau ale feţei în cursul dezvoltării lor trec prin trei stadii : fibros, cartilaginos şi osos. Acest proces de dezvoltare nu parcurge în mod obligatoriu toate aceste trei stadii pentru toate piesele osoase, unele din ele osificîndu-se direct din mezenchim.

Scheletul craniului se constituie în jurul encefalului, o primă închegare de material mezenchimal dens formînd fibrocraniul, înlocuit apoi de condrocraniu care la rîndul lui se transformă dînd naştere craniului osos.

S-a admis în general că scheletul capului îşi are originea din materialul mezenchimului provenit din cele 9 perechi de segmente primordiale, denumite somitele cefalice repartizate pe trei zone : o zonă anterioară a capului, o zonă mijlocie şi o zonă posterioară. Această împărţire schematică de organizare a mezenchimului cefalic nu are un

caracter de generalitate. Metameria mezenchimului cefalic este inconstantă, trecătoare sau poate să lipsească cu totul, exceptînd regiunea occipitală.

Prima etapă în dezvoltarea craniului este craniul primordial membranos cunoscut și sub numele de fibrocraniu sau desmocraniu. A doua etapă în dezvoltarea scheletului cutiei craniene este condrocraniul, care prin procese multiple și complicate ajunge la o a treia etapă numită osteocraniul, această etapă fiind lungă și continuîndu-se chiar după naștere.

La fătul uman osificarea scheletului cutiei craniene are loc la vîrste diferite pentru fiecare piesă osoasă luată în parte, iar pentru fiecare os pot fi mai multe puncte de osificare. Osul frontal și oasele parietale încep osificarea din luna a III-a de dezvoltare intrauterină.

Orice modificare în dezvoltarea diferitelor piese osoase în osificarea lor poate să dea naștere la anomalii de dezvoltare.

La edificarea pieselor osoase ale masivului feței participă într-o largă măsură epiblastul și mezenchimul arcurilor branhiale.

La embrionul de om ajuns la vîrsta de 3 săptămîni, conturul gurii primitive începe să devină din ce în ce mai bine vizibil. La un moment dat perimetrul gurii primitive se va găsi marcat de un număr de 5 muguri și anume : o formațiune nepereche denumită mugurele frontal, care apare pe linia mediană a arcului superior al gurii primitive, și 2 perechi de muguri așezați simetric doi cîte doi.

Aceștia sînt mugurii maxilari superiori, drept și stîng, care se găsesc pe arcul lateral al circumferinței gurii primitive și mugurii maxilari inferiori, drept și stîng, care vor completa arcul inferior al perimetrului orificiului gurii primitive.

Acestea sînt elementele primitive de la care va porni procesul de edificare a scheletului feței, care va conduce la modelarea ei, și la organizarea cavității bucale și cavităților nazale.

Ca urmare a modificărilor pe care le suferă mugurele frontal, mugurii maxilari superiori și mugurii maxilari inferiori, groapa gurii primitive devine o cavitate largă comună buco-nazală. La embrionul de om aceste transformări încep încă din săptămîna a VII-a a vieții intrauterine. De aici ne putem da seama că orice noxă ce apare în această perioadă poate să conturbe procesul complicat al morfogenezei și să antreneze diverse anomalii pe care le vom descrie mai tîrziu.

Dezvoltarea scheletului membrelor : la un embrion de om apariția rudimentelor membrelor superioare și inferioare are loc devreme, chiar către sfîrșitul săptămînii a IV-a a vieții intrauterine.

Apariția rudimentelor membrelor este precedată de formarea a două cute pe care le realizează epiblastul și mezenchimul subiacent, cute care se găsesc situate pe părțile laterale ale corpului embrionului și care sînt cunoscute sub numele de tractul extremităților sau creasta Wolff.

Din aceste creste vor dăinui doi muguri cefalici drept și stîng așezați foarte aproape de capătul posterior al ultimului arc branhial ce corespunde ultimelor somite cervicale și primelor somite dorsale. Acești doi muguri sînt schița membrelor superioare și sînt primii care își fac apariția. La extremitatea opusă a corpului embrionului, pe laturile bazei

mugurelui terminal se vor forma doi muguri similari din restul capătului caudal al crestelor Wolff. Aceştia sînt rudimentele membrelor inferioare şi, din punct de vedere topografic, ei corespund celor din urmă somite dorsale, somitelor lombare şi primelor somite sacrale (fig. 252 bis).

În săptămîna a V-a rudimentele celor patru membre sînt bine vizibile. În cursul lunii a II-a pe mugurii membrelor superioare şi infe-

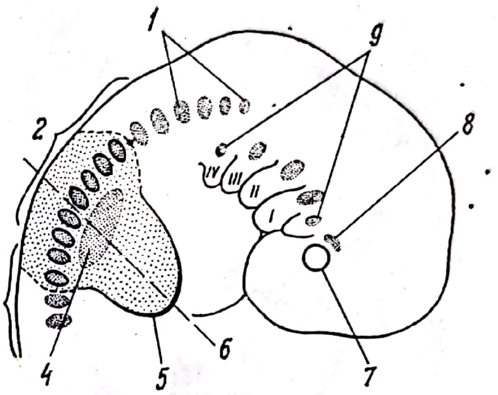


Fig. 252 bis — Reprezentarea miotoamelor în regiunea cefalică cervicală şi toracică la un embrion de 7 săptămîni (după J. Langman).

1 — Miotoamele occipitale. 2 — Miotoamele cervicale. 3 — Miotoamele toracice. 4 — Condensarea mezenchimatoasă a mugurelui de membru. 5 — Creasta epitelială. 6 — Axa membrului. 7 — Ochiul. 8 — Miotomul prootic. 9 — Muşchii arcurilor branhiale.

rioare apare un prim şanţ circular, care le împarte în două segmente, unul distal, reprezentînd schiţa mîinii sau a labei piciorului şi un segment proximal, echivalent anatomic al antebraţului sau gambei. În sfîrşit, pe segmentul proximal apare al doilea şanţ circular prin care se va delimita braţul sau coapsa.

La sfîrşitul lunii a II-a şi începutul celei de a III-a, pe segmente reprezentînd mîna sau laba piciorului, iau naştere patru şanţuri longitudinale care marchează de pe acum despărţirea dintre degete, despicătura care în această fază a vieţii este ocupată de o membrană care uneşte degetele între ele. La embrionul uman apariţia pieselor cartilaginoase premergătoare oaselor se poate observa din luna a II-a de viaţă intrauterină.

După ce am explicat pe scurt dezvoltarea embriologică a diferitelor piese osoase, este clar că acţiunea în aceste faze de dezvoltare considerate ca faze critice, dacă acţionează diverse noxe ce duc la perturbarea mecanismelor morfogenetice, pot apare diverse anomalii.

La nivelul craniului

Pe lîngă anomaliile descrise la cavitatea bucală amintim :

— aprosopia este o anomalie congenitală ce constă din lipsa feţei, singura formaţiune anatomică care s-a dezvoltat fiind mandibula ;

— prognatismul congenital este o anomalie congenitală caracterizată printr-o împingere înainte a bărbiei care dă faciesului o caracteristică deosebită ;

— fisurile faciale transverse şi oblice se observă rar ;

— agnaţia sau lipsa maxilarului inferior ;

— micrognaţia este o anomalie ce constă în dezvoltarea insuficientă a maxilarului ;

— epignaţia este o anomalie ce constă în maxilar inferior dublu ;
— fisura maxilarului este rară şi se asociază de obicei cu alte malformaţii ;
— craniosinostoza este o anomalie osoasă ce constă într-o sudare timpurie a oaselor craniului înainte de naştere. Această anomalie se poate



Fig. 253 — Craniosinostoza prematură a suturii coronare — vedere anterioară.

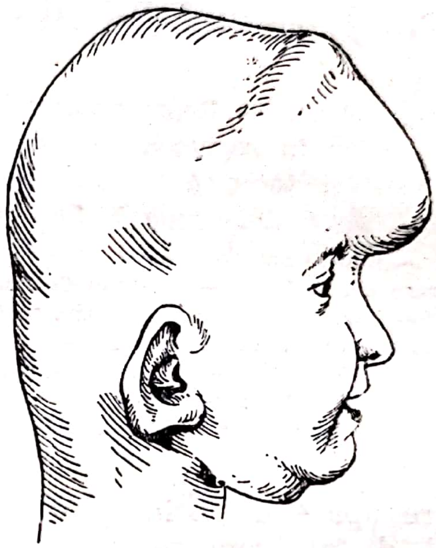


Fig. 254 — Craniosinostoza prematură a suturii coronare — vedere laterală.

descoperi înainte de decada a II-a de viaţă. Ea se poate manifesta sub mai multe aspecte :

a) Craniosinostoza suturii sagitale, care este cea mai frecventă formă şi apare în 50% din cazuri. Creşterea craniului în direcţia laterală este redusă, iar creşterea lui în lungime este mai mare, avînd aspectul alungit şi îngust (fig. 255).

b) Craniosinostoza suturii coronare este a doua formă anatomo-clinică ca frecvenţă. În această anomalie craniul este mic în diametrul antero-posterior dar este mai larg şi înalt (acrocefalic) (fig. 253, 254). Asocierea de malformaţii este mult mai comună, uneori sutura coronară fiind interesată în asociere cu diverse anomalii la nivelul mîinilor şi picioarelor. Găsim de asemenea defecte funcţionale sau anatomice ale creierului, deformaţii faciale, hipertelorism, ptoză palpebrală ; compresiunea nervului optic prin distrugerea structurii oaselor poate duce la orbire progresivă.

Uneori întîlnim o sinostoză prematură unilaterală a suturii coronare, rezultînd o denivelare a frunţii de partea afectată şi cu porţiunea orbitară proeminentă de partea opusă.

Anomalii ale picioarelor şi mîinilor, în special sindactilia, sînt comune cînd se asociază cu sinostoza combinată a ambelor suturi. Se poate combina sub diverse aspecte ca : acrocefalosindactilia, în care sindromul Apert este cel mai bine cunoscut. Deseori apare tot ca acrocefalosindactilie în care sindromul Carpenter este un bun exemplu. Aceste anomalii se pot confunda cu sindromul Laurence-Moon-Biedl

(fig. 256, 257), dar se diferenţiază printr-o polisindactilie radială mai frecventă ca cea cubitală şi absenţa retinitei pigmentare.

Cînd ambele sînt interesate craniul se dezvoltă numai in sens vertical. Craniul este înalt şi îngust.

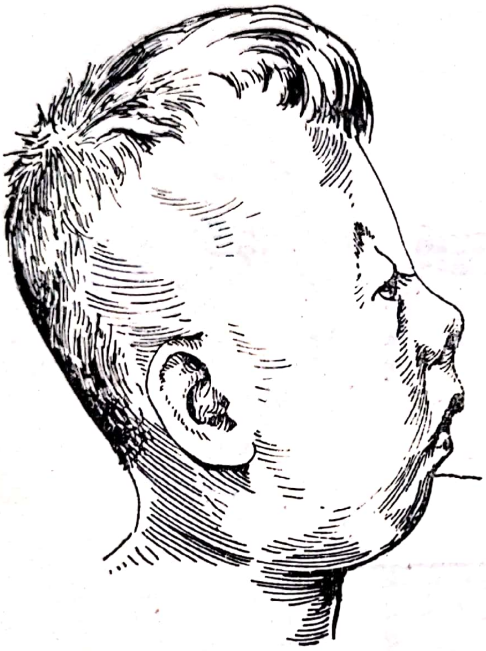


Fig. 255 — Sinostoză prematură a suturii sagitale şi coronare.

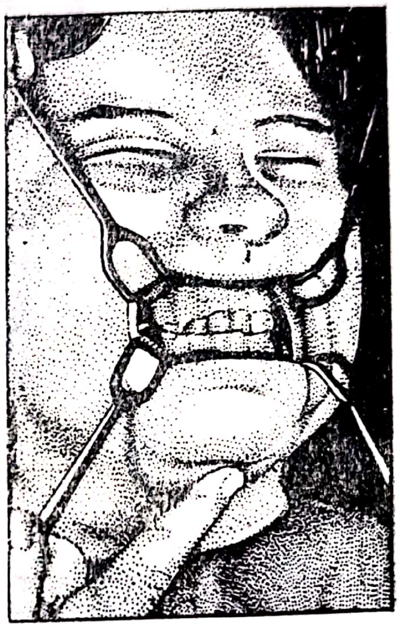


Fig. 256 — Sindrom Lawrence-Moon-Biedl (după P. Firu).

Trigonocefalia se caracterizează printr-o eminenţă a frunţii asociată cu obliterarea prematură a suturii metopice cu hipoplazia osului etmoid cu hipotelurism.

Boala Crouzon este caracterizată printr-o deformare a craniului asociată cu hipoplazia oaselor faciale dînd feţei un aspect caracteristic (fig. 258). Aceasta constă dintr-o modificare a diametrului craniului antero-posterior, exoftalmie, strabism extern, nas anormal, buză superioară mică datorită hipoplaziei maxilarului şi proeminenţa buzei inferioare datorită prognatismului mandibulei. Cînd toate suturile sînt obliterate, creşterea craniului este limitată în toate direcţiile rezultînd microcrania.

Sinostoza prematură o mai putem întîlni în : hipofosfatemie, hipercalcemia idiopatică, rahitism rezistent la vitamina D. Craniosinostoza are o importanţă clinică, deoarece poate produce compresiuni şi tulburări ale sistemului nervos, este des asociată cu anomalii cerebrale şi manifestări psihologice datorită deformaţiei craniofaciale. Tratamentul este chirurgical, azi se indică în deformaţii severe cu edem papilar şi în boala Crouzon. Tratamentul chirurgical pare a avea rezultate bune în primul an de viaţă, dar mai ales executat în primele 6 luni de viaţă şi nu mai tîrziu.

Se cunoaşte din literatură că la naştere mai mult de 6 fontanele pot fi puse în evidenţă prin palpare sau prin radiografia cutiei craniene. Fontanela interioară o găsim închisă obişnuit clinic la începutul celui de al doilea an, dar se poate închide şi mai repede. Fontanela posterioară se închide la sfîrşitul lunii a 2-a sau chiar la naştere. Fonta-

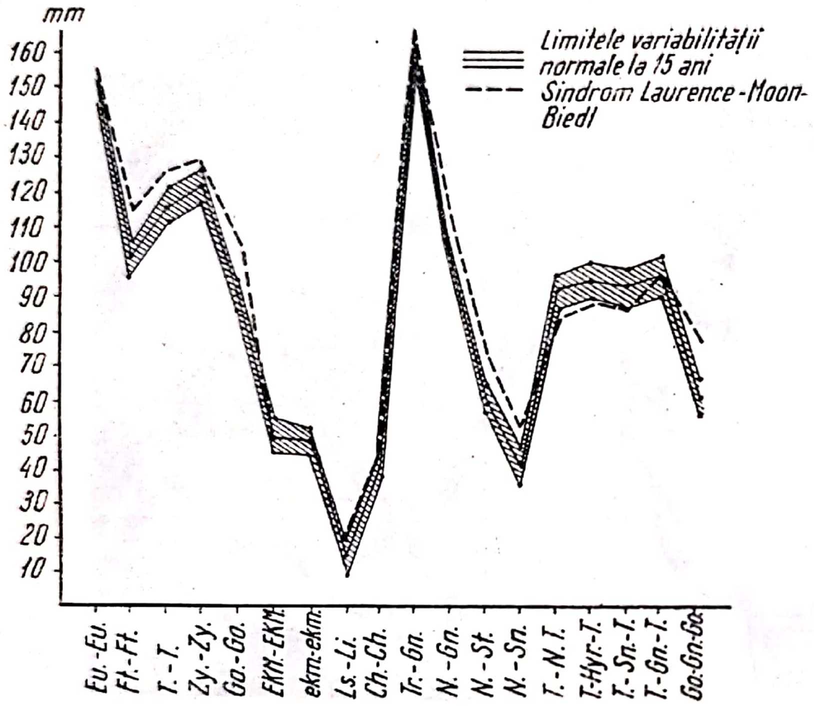


Fig. 257 — Cefalogramă în sindromul Lawrence-Moon-Biedl (după P. Firu).



Fig. 258 — Maladia Crouzon (aspectul masivului facial).

nelele antero-laterale dispar în primele 3 luni, iar cele postero-laterale, în timpul celui de al doilea an.

Craniotabesul, care apare de obicei la nivelul oaselor parietale, de-a lungul suturii lambdoide, apare în mod patologic în distrofiile scheletice, hidrocefalie, rahitism.

Craniul lacunar, anomalie descoperită radiologic, caracterizată prin zone multiple de osteoporoză, este des asociată cu : meningocel, spina bifida, meningomielocel. Malformaţia Arnold-Chiari este deseori asociată.

Cateogeneza imperfectă, disostoza cleidocraniană, se caracterizează prin defecte craniene severe. Fontanela anterioară este larg deschisă.



Fig. 259 — Sindromul Treacher-Collins (disostoză mandibulo-facială) (vedere anterioară).



Fig. 260 — Sindromul Treacher-Collins (vedere laterală).

Mineralizarea craniului este deficitară. Defectele la nivelul orbitei pot permite hernierea substanţei cerebrale, exoftalmie pulsatilă. În majoritatea cazurilor se întîlneşte neurofibromatoza. Ptoza palpebrală unilaterală apare în asociere cu gliomul retrobulbar. Boala Hand-Schüller-Christian, scorbutul, pot fi manifestări ale bolii chistice pancreatice. Defectele asociate cu meningocele şi encefalocele sînt uşor recunoscute. Mai există şi alte anomalii ca : hipertelorism, hipotelorism, asociate cu alte sindroame cum ar fi sindromul Down.

Sindromul Treacher-Collins sau Franceschetti (fig. 259, 260), unde se întîlnesc modificări la nivelul arcurilor zigomatice, care sînt hipoplazice sau absente, coloboma este întîlnită frecvent de-a lungul buzei inferioare, deformaţii auriculare şi mandibulă hipoplazică.

La nivelul membrelor

Pornind de la anomalii spre monstruozităţi întîlnim o varietate foarte mare de malformaţii descrise în literatură.

Piciorul varus equin congenital (fig. 261) este o anomalie destul de frecventă, caracterizată prin deviaţia piciorului din axul gambei în trei planuri : deviaţia în equinism (hiperextensia din articulaţia tibiotarsiană), şi deviaţia în varus, care are două componente : supinaţia,

răsucirea piciorului înspre partea internă, încît marginea internă se ridică și nu mai atinge solul și aducția.

După Max Bonn în cursul dezvoltării intrauterine piciorul ar trece prin mai multe faze : în prima fază piciorul este situat în prelungirea axului gambei ; în faza a doua se produce o flexiune a piciorului pe gambă, cu formarea unui unghi de 90° ; în faza a treia se produce o răsucire în sens de varus equin, iar în faza a patra are loc dezrăsucirea și imprimarea poziției normale. Dacă are loc o oprire în dezvoltare în una din aceste faze, copilul se va naște cu picior varus equin.

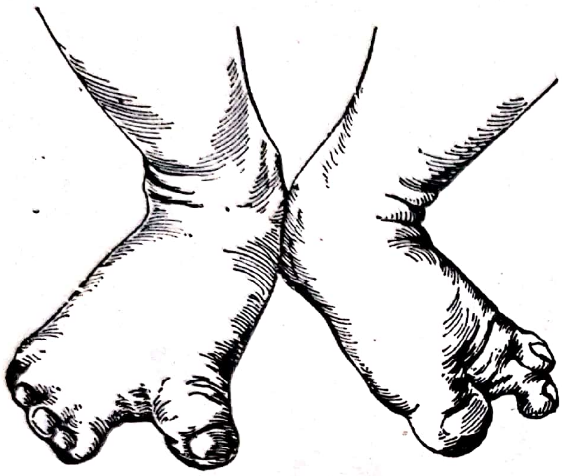


Fig. 261 — Artrogrifoză (varus equin).

Alți autori consideră că această malformație congenitală se realizează printr-un spasm muscular, condiționat la rîndul său de o stare de excitabilitate mărită a sistemului nervos, care și-ar prelua funcțiile încă din perioada intrauterină. În aceste cazuri operațiile se execută pînă la 5—6 ani, pentru a avea rezultate bune.

Coxa vara și valga. Sînt malformații congenitale caracterizate prin îngustarea sau lărgirea unghiului normal dintre diafiză și colul femural. Mai frecvente sînt deviațiile în varus.

Luxația congenitală coxo-femurală se caracterizează prin modificarea raporturilor normale ale celor două oase care formează articulația șoldului, datorită unor nepotriviri de ordin anatomic și unor malformații care interesează întreaga regiune și cavitate cotiloidă.

Din punct de vedere etiologic există contradicții multiple. O teorie care se pare că ar fi justă susține că această malformație ar apare ca o manifestare a carenței de raze ultraviolete. Teoria aceasta își bazează argumentele pe o constatare foarte importantă și anume că boala nu apare la popoarele din țările calde și că în țările Europei apare în special la copiii născuți iarna. Autorii brazilieni constată că la maternitățile din Rio de Janeiro, luxația nu apare decît la albii recent sosiți acolo.

Amelia, lipsa totală a membrelor, este rară (fig. 262).

Ectromelia, lipsa totală a unuia sau a mai multor oase ce intră în constituția membrelor (fig. 263).

Hemimelia, lipsa de dezvoltare a porțiunii distale a unui membru.

Focomelia, lipsa porțiunii proximale, porțiunea distală fiind direct implantată pe torace sau bazin (fig. 264).

Polidactilia (fig. 265, 266). Degete sau falange supranumerare. Cea mai comună formă este aceea în care există un singur deget accesor, adesea hipoplazic, atașat de partea cubitală. Ocazional găsim degetul mare duplicat. Localizarea degetului supranumerar de partea radiusului sau cubitusului este semnificativă pentru unele sindroame ca sindromul





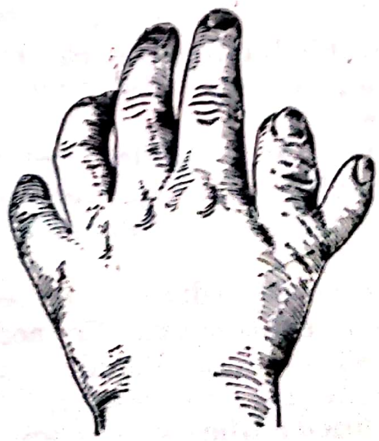
Fig. 262 — Amelie a membrelor inferioare.

Fig. 263 — Radiografie care indică absența totală a radiusului.



Fig. 264 — Focomelia (după Törö).

Fig. 265 — Polidactilie (după Törö și Csabo).



Laurence-Moon-Biedl care se caracterizează prin polidactilie caracteristică, obezitate, hipogenitalism, retinită pigmentară și întîrziere mintală. Anomalia mai apare în sindromul Ellis von Creveld, în asociere cu modificări condrodistrofice, displazie ectodermală și anomalii congenitale cardiace.

Sindactilia (fig. 267) este o fuziune parțială sau totală a degetelor prin țesut moale sau osos sau prin ambele. Această anomalie este asociată frecvent craniosinostozei.

În sindromul Apert sindactilia apare între degetele index, inelar și mediu existînd o unire mixtă de obicei cu o singură unghie la toate degetele unite.



Fig. 266 — Polidactilie.



Fig. 267 — Sindactilie.

În sindromul Carpenter sindactilia este combinată cu polidactilie și craniosinostoză, degetul supranumerar este de partea radiusului, iar sindactilia este mai puțin severă. Cînd sindactilia este asociată cu hipoplazia mîinii, anomalii ale sternului superior, lipsa mușchiului pectoral și a mamelonului de aceeași parte, această combinație de anomalii este cunoscută ca sindactilia Poland.

Arahnodactilia se caracterizează prin degete foarte lungi inclusiv degetul mare. Se observă comun în sindromul Marfan și în nomocistinurie.

Brahiodactilia se caracterizează prin degete mici, datorită scurtării sau absenței falangelor sau a oaselor metacarpiene sau metatarsiene.

Micșorarea oaselor metacarpiene 3 și 4 se observă în pseudohipoparatiroidism și în disgenezia gonadală.

Hipoplazia proximală a halucelui apare în miozita osificantă progresivă.

Camptodactilia este o flectare a unui singur deget sau a mai multor degete în contractură. Ea poate fi congenitală sau cîștigată, apare sporadic sau familial. Prinde frecvent articulația digitală proximală, degetul 5 este cel mai comun afectat. În 60—70% se întîlnește bilateral.

Clinodactilia este o anomalie ce constă dintr-o încurbare digitală asociată cu o hipoplazie a falangei medii. Încurbarea falangei terminale a degetului 5 este o manifestare a anomaliei Kriner.

Ectrodactilia se traduce prin absența unuia sau mai multor degete.

Sirenomalia se traduce prin absența ambelor membre posterioare.

Simelia se caracterizează prin fuzionarea membrelor superioare.

Uromelia este o anomalie congenitală în care membrele inferioare sînt fuzionate.

Schizomelia este dedublarea membrelor.

Mîna sau piciorul în *cleşte de rac* este o anomalie ereditară rară.

Mîna sau piciorul în formă de *măciucă* este o anomalie rar întîlnită.

Din cele expuse rezultă că malformaţiile membrelor recunosc o foarte mare diversitate atît sub aspect morfologic cît şi etiopatogenic, fapt ce a determinat ca pînă în prezent să nu existe o unitate asupra sistematizării lor. Începutul elucidării acestui sindrom a putut fi realizat doar în ultimele două decenii, odată cu progresele obţinute de embriologia experimentală şi de chimio-teratologie.

Astfel, în 1948 Saunders şi puţin mai tîrziu Hempe, studiind amănunţit formarea membrelor, arată rolul mezenchimului şi epiblastului în acest proces, precizînd totodată sub aspect topografic zonele de la nivelul mugurilor Wolff ce vor genera în cursul embriogenezei diferitele segmente ale membrelor toracice şi pelvine. Mezenchimul ce va forma mugurii membrelor induce la început îngroşarea epiblastului ce îl acoperă, pentru ca apoi această calotă epiblastică să inducă la rîndul său prediferenţierea mezenchimului în structuri succesive.

Studii cu markeri coloraţi, cu agenţi chimici citotoxici electivi pentru mezenchim şi epiblast, cu diferite tehnici microchirurgicale, au evidenţiat următoarele : schiţa centurii membrelor este situată în trunchi şi nu face parte din mugurele Wolff, schiţa stilopodului ocupă baza mugurelui, schiţa zigopodului i se suprapune, putîndu-se recunoaşte la nivelul său teritoriile corespunzătoare fiecăreia din cele două regiuni ale segmentelor sale (radiusul şi tibia la partea lor cranială iar ulna şi fibula la partea lor caudală), teritorii ce sînt dispuse oblic în raport cu axul mugurelui aşa fel încît întotdeauna în prelungirea schiţei radiusului şi a tibiei este schiţa autopodului în care se poate de asemenea distinge bazipodul, metapodul şi acropodul. În zona autopodului s-a evidenţiat existenţa unui dublu gradient de creştere, unul proximo-distal şi altul medio-lateral şi a trei sectoare cu inducţie independentă, două laterale şi unul median. Bazat pe aceste date Olivier a stabilit orarul precis al diferenţierii precartilaginoase consecutive inducţiei epiblastului, a fiecărui segment al membrelor toracice şi pelvine.

Consecutiv acestui stadiu în dezvoltarea embrionară a membrelor, urmează procesele de histogeneză, creşterea pieselor scheletice, diferenţierea muşchilor, apariţia schiţelor articulare, mişcările de angulaţie şi rotaţie ce dau forma definitivă a membrelor, fiecare dintre aceste etape avînd orarul său precis, astăzi bine cunoscut.

În lumina acestor noi date, malformaţiile membrelor au fost clasificate în :

Ectromelii propriu-zise reprezentate de agenezia unor piese scheletice consecutiv tulburării procesului de inducţie epiblastică sau împiedicării diferenţierii mezenchimului deja indus.

Forme degenerative de ectromelie de tipul osteodistrofiilor şi condrodistrofiilor, ce se datoresc tulburării procesului de osificare condrală sau desmală, agentul teratogen avînd o acţiune mai tardivă şi generală asupra scheletului membrelor.

Artrogrifoza (fig. 268, 269), în care agentul teratogen acționează într-un stadiu mai tardiv, sindromul malformativ caracterizîndu-se în primul rînd printr-o atrofie a musculaturii fetale, asociată cu redori articulare și defecte de rotație și angulație ale membrelor.

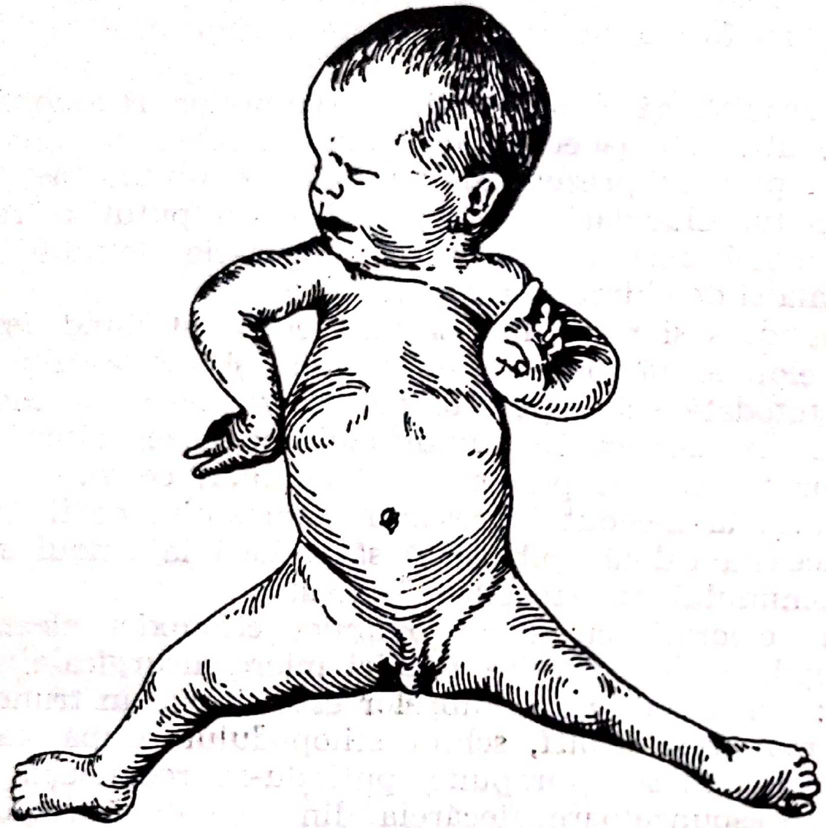


Fig. 268 — Artrogrifoză multiplă.

Posibilitățile de asociere între aceste trei tipuri de sindroame principale este nelimitată.

În lucrarea de față ne referim la o serie de observații făcute asupra unor cazuri de malformații ale membrelor, unele viabile iar altele neviabile, pe care vom încerca să le introducem în cadrul nosologic descris mai sus și să le interpretăm sub aspect etiopatogenic concluzionînd asupra noțiunilor utile pe linia unei profilaxii științifice a aspectelor de patologie prenatală.

Investigarea clinică conform fișei tip preconizate de noi cît și cercetarea arborelui genealogic ne-au permis a decela următoarele elemente pe linia elucidării factorilor cauzali exo- și endogeni.

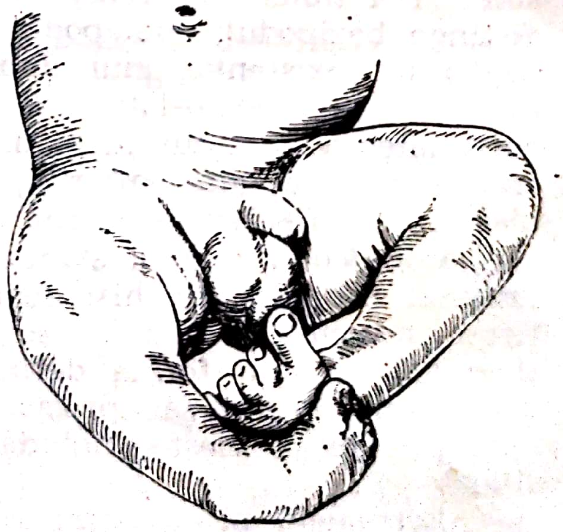


Fig. 269 — Picior strîmb congenital (artrogrifoză).

În cazurile de ectromelie radială se constată într-una din situații că mama în cursul primei luni de sarcină a suferit de o viroză respiratorie. De asemenea evoluția sarcinii a fost dificilă, gravida prezentînd grețuri și vărsături foarte accentuate în primele trei luni, iar începînd

din a treia săptămînă, din aceste motive, începe să facă un tratament susţinut cu progesteron şi papaverină. Se remarcă de asemenea că ambii părinţi lucrează într-un mediu toxic de acetonă şi alcool etilic. Cercetarea arborelui genealogic nu furnizează elemente semnificative.

În alt caz de ectromelie radială, născut mort, investigaţia clinică evidenţiază în antecedentele personale ale mamei prezenţa toxoplasmozei. Sarcina evoluează normal în primele două luni, pentru ca în luna a treia să apară semne de disgravidie pentru care mama face un tratament cu papaverină şi emetiral. Începînd din luna a 6-a mama prezintă hemoragii moderate intermitente, pentru care face tratament cu hematodin şi vitamina K. Cercetarea arborelui genealogic de asemenea nu furnizează elemente semnificative.

În condiţiile cazurilor de artrogrifoză se constată în două din situaţii că mama a prezentat diferite forme de disgravidie (în prima situaţie precoce, în cea de a doua tardivă pe fond de insuficienţă renală), ambele însoţite de hemoragii repetate, iar în cel de al treilea caz în luna a 3-a mama a prezentat o formă foarte severă de gripă cu curbă febrilă ridicată şi persistentă, motiv pentru care a fost tratată cu antibiotice timp de două săptămîni.

Cercetarea clinică a cazuisticii de polidactilie şi sindactilie ne relevă următoarele :

Privind antecedentele patologice ale părinţilor remarcăm două cazuri de mame hipertiroidiene, 2 cazuri de hiperfoliculinie ce prezentau totodată şi tulburări hepatice, pentru care au urmat diferite tratamente anterior sarcinii şi un caz în care mama avea un prediabet, avînd o glicemie de 1,5 g‰. Referitor la taţi, în unul din cazuri am decelat existenţa unei orhite în antecedente.

În ce priveşte mersul evolutiv al sarcinii, în 5 din aceste cazuri am evidenţiat prezenţa unei disgravidii, ce a fost tratată cu largactil, emetiral şi progesteron. De asemenea la 3 din cazuri mama a prezentat stări gripale în care s-au instituit tratamente ambulatorii cu penicilină, tetraciclină şi polidin.

Cercetarea arborelui genealogic ne-a furnizat următoarele date : astfel, într-un caz de sindactilie născut la termen constatăm că în familie tatăl prezintă de asemenea sindactilie la membrul superior drept, iar un frate al nou-născutului cu 4 ani mai mare prezintă o polidactilie la membrul superior stîng. Într-un alt caz de polidactilie, la membrul superior, se constată că bunicul din partea mamei prezenta de asemenea o polidactilie. Un al treilea caz în care pe linie ascendentă nu se constată nici un fel de malformaţii, în timp ce doi fraţi ai nou-născutului aveau de asemenea o sindactilie. În sfîrşit, un caz deosebit de interesant este cel al unei naşteri gemelare a două fetiţe care prezentau sindactilie, mama prezentînd de asemenea sindactilie. Concluzionînd asupra elocvenţei arborelui genealogic în acest tip de malformaţii rezultă că din cele 17 cazuri doar în 4 investigaţia genealogică apare concludentă.

În ceea ce priveşte cazurile de micromalie condrodistrofică investigaţia clinică ne relevă următoarele :

Într-una din situaţii nu constatăm elemente semnificative. În celălalt caz născut mort la termen, se relevă consanguinitatea părinţilor,

fiind vorba de un mariaj între veri de gradul II. Mersul evolutiv al sarcinii se caracterizează prin prezenţa de hemoragii şi semne de disgravidie evidenţiabile în cea de a doua jumătate a acestei perioade, fapt pentru care se instituie diferite tratamente printre care remarcăm nefrix, emetiral, vitamina K, carbaxin. Cel de al treilea caz nu este concludent.

Referitor la efectuarea cariotipului remarcăm faptul că l-am realizat doar în trei din aceste situaţii, respectiv : în cazul de ectromelie radială viabilă (cariograma făcută la copil şi părinţi), extromelie radială cu fătul născut mort (efectuată doar la părinţi), şi unul din cazurile de micromelie condrodistrofică. Nu am constatat modificări ale cariogramei (fig. 270).

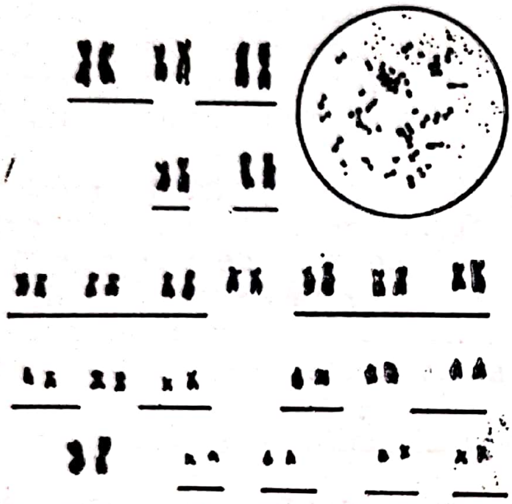


Fig. 270 — Cariogramă (explicaţia în text).

Cercetarea radiografică a fost de natură să ne ateste prezenţa malformaţiei respective. În cazul de ectromelie radială cu făt născut viu, înafară de absenţa totală a radiusului la o lună după naştere nu se pot evidenţia la nivelul carpului decît schiţele osului capitat şi hamat. Radiografia scheletică efectuată la interval de un an după naştere, indică la nivelul masivului cranian lipsa de închidere a fontanelei posterioare şi insuficienta osificare a bazei craniului. De asemenea se constată la nivelul oaselor tarsului o evoluţie întîrziată a punctelor de osificare. Radiografia bazinului arată că oasele constitutive ale pelvisului nu sînt încă perfect sudate. Interpretînd în ansamblu, rezultă că procesul de solidificare în general este perturbat.

În ce priveşte feţii cu micromelie condrodistrofică, radiografiile ne relevă osificarea oaselor lungi cu prezenţa la capete a cartilagiilor epifizare, în care se observă cîte un centru de osificare. Oasele antebraţului, braţului, coapsei şi gambei sînt prezente, avînd dimensiuni mult reduse. În ce priveşte oasele craniului, nu există diferenţe faţă de cele ale fătului normal, cu excepţia şeii turceşti care pe radiografia de profil apare aplatizată. O menţiune aparte merită unul din cazuri de artrogrifoză, în care radiografia, în afară de prezenţa unui varus equin, indică şi absenţa oaselor tarsului cu excepţia schiţei calcaneului. Radiografia executată la interval de un an de la naştere arată de asemenea deficienţe în edificarea osificării la nivelul tarsului.

Cercetarea placentelor ne-a furnizat următoarele elemente : placentografiile indică prezenţa de zone vasculare excluse, diminuarea globală a reţelei vasculare, arterele cotiledonare de ordinul II şi III fiind diminuate şi pe alocuri dispărute. Se constată prezenţa de infarcte placentare. Relevăm în mod deosebit că în cazul unei sarcini gemelare, la care unul dintre noii născuţi prezenta o malformaţie de membre, în timp ce celălalt născut era normal, placentele prezentau diferenţieri

angioarhitectonice în sensul că placenta ce provenea de la fătul malformat, avea o rețea vasculară sensibil diminuată comparativ cu cea de la fătul indemn. Cercetarea histopatologică a placentelor relevă de asemenea posibile corelații între malformațiile de membre și complexele lezionale placentare, asupra cărora am insistat într-o lucrare precedentă.

Considerînd global cazurile de malformații ale membrelor putem face următoarele considerații :

Cercetarea clinică a decelat în condițiile acestor malformații o serie de factori exogeni dintre care remarcăm : viroze de tip respirator, considerate drept stări gripale și survenite în primele 3 luni de sarcină, disgravidii precoce sau tardive, de forme clinice variate, utilizarea de medicamente pe parcursul perioadei de sarcină, reliefînd dintre acestea în mod deosebit progesteronul și emetiralul. Folosirea de antibiotice, deși decelată de noi în unele cazuri, este totuși destul de dificil a o integra în acest context etiopatogenic, deși impune necesitatea unei rezerve în instituirea antibioterapiei.

Mediul de muncă cu substanțe toxice dintre care menționăm acetona și alcoolul etilic, trebuie luat de asemenea în considerare.

Dintre elementele endogene considerăm că trebuie să acordăm o mențiune specială statusului endocrin al părinților și îndeosebi al mamei. Faptul că în condițiile acestor malformații am decelat două mame hipertiroidiene și două hiperfoliculinice, ne sugerează necesitatea investigării în viitor a acestei posibile corelații între constelația endocrină a părinților și procrearea unui descendent cu malformații de diferite grade. Existența prediabetului într-unul din cazurile noastre vine să ateste datele din literatură, privind rolul tulburărilor de metabolism glucidic în inducerea unei morfogeneze patologice.

În ceea ce privește factorii ereditari, cazuistica noastră sugerează că aceștia reprezintă o pondere mai mică în determinismul acestor malformații. Unii autori consideră însă că micromelia condrodistrofică s-ar datora transmiterii ereditare a unui factor genetic distrofic, care în cazurile cînd acționează bilateral (tată și mamă), are efectul unui factor letal ; această explicație ce ne-ar putea susține și faptul că cele 3 cazuri de micromelie condrodistrofică au reprezentat născuți morți la termen.

Cercetarea macro- și microscopică pe cei patru feți morți indică faptul că în condițiile malformațiilor de membre avem de-a face cu o tulburare generală a morfogenezei. Leziunile endocrine atestă acest punct de vedere. Interpretarea devine și mai fundamentată dacă ținem cont și de discriniile semnalate la mamă și care atestă intervenția unui mecanism hormonal în geneza acestor stări morbide. Tot pe această linie se înscrie și evidențierea tulburărilor globale ale procesului de osificare relevate de cercetarea radiografică. Leziunile hepatice și renale, semnalate în unele din cazuri, sugerează de asemenea prezența unui mecanism metabolic de ordin general. Desigur problema este complexă dacă considerăm și posibilitatea unei morți intrauterine a fătului, înainte de termenul de 9 luni ; cînd el a fost născut mort, leziunile pot fi socotite și urmarea acestui proces, dată fiind prezența unor necroze parcelare, deși împotriva acestui fapt pot să pledeze imaginile

histopatologice lipsite de necroză, însă pe care constatăm doar dezorganizarea globală histoarhitectonică.

Concluzionînd asupra malformaţiilor de membre putem sublinia :

1. În apariţia malformaţiilor de membre se constată prezenţa unor posibili factori teratogeni exo- şi endogeni, dintre care cităm : infecţii intercurente în perioada de sarcină, disgravidii, utilizarea de progesteron şi emetiral pe parcursul sarcinii, mediul toxic în activitatea părinţilor, discrinii ale mamei (hipertiroidism, hiperfoliculinemie, prediabet), consanguinitatea părinţilor.

2. Factorul ereditar pare a avea o pondere mai mică în determinarea acestor malformaţii, comparativ cu factorii de mediu exo- şi endogeni.

3. Evidenţierea unei discrinii la unele din mamele ce au născut aceşti feţi malformaţi, corelată cu aspecte histopatologice ale complexului endocrin, decelate pe feţii născuţi morţi, impune investigarea atentă a posibilei existenţe a intervenţiei unui mecanism de ordin metabolico-endocrin în geneza acestor stări morbide.

4. Malformaţiile de membre recunosc întotdeauna existenţa unui complex de tulburări morfogenetice în care manifestarea dominantă apare în funcţie de momentul acţiunii factorului teratogen şi de intensitatea sa, condiţionîndu-se astfel tipul de malformaţie respectiv. Interesarea globală a procesului de osificare în unele cazuri sugerează că avem de-a face în aceste situaţii cu o tulburare generală a morfogenezei.

Anomalii la nivelul scheletului axial (torace, coloană vertebrală)

Toracele excavat (funnel) este o anomalie ce se caracterizează printr-o depresiune congenitală a porţiunii inferioare a sternului (fig. 271). Această anomalie produce compresiunea asupra mediastinului, deplasîndu-l posterior şi la stînga, cu tulburări respiratorii evidente.

Diformitatea Sprengel este o insuficienţă congenitală în descinderea scapulei, de obicei unilaterală, care produce o tulburare funcţională şi structurală a umărului. Scapula este mai ridicată şi deplasată median. Scolioza cervicodorsală este frecvent prezentă şi anomalii vertebrale ca : hemivertebre, fuziune verticală şi spina bifida. Tratamentul este chirurgical. Deformaţii ale toracelui sînt multiple, ele datorîndu-se dezvoltării anormale a coastelor şi vertebrelor.

În **boala Jeune** întîlnim torace foarte îngust ce se manifestă clinic cu dificultăţi respiratorii, motiv pentru care se mai numeşte distrofie toracică asfixiantă. La nivelul coloanei vertebrale putem întîlni o serie de anomalii ca :

Scolioza, care este o anomalie a coloanei vertebrale în sensul măririi curburii laterale, rezultă în urma unei anomalii vertebrale congenitale sau se asociază bolii Sprenger care este o diformitate sau apare în urma hipoplaziei femurului. Scolioza este una din cele mai comune anomalii scheletice întîlnite în neurofibromatoză. Scolioza este de asemenea o componentă a multor displazii scheletice. Tratamentul afec-

ţiunii este ortopedic. Procedeele chirurgicale sînt multiple, au indicaţii şi contraindicaţii.

Cifoza juvenilă (Scheuermann) este o cifoză de obicei dorsală progresivă, ce se dezvoltă în adolescenţă. Cauza acestei anomalii este greu de stabilit cu certitudine.

Cifoscolioza. Toracele este modificat datorită angulaţiei coloanei vertebrale şi curburii scoliozei. Este o anomalie comună în bolile neuromusculare, anomalii vertebrale, neurofibromatoză etc. Există şi alte anomalii ale coloanei vertebrale cum ar fi de exemplu fuziunea verticală a vertebrelor cervicale cunoscut sub denumirea de malformaţia Klippel-Feil. Această anomalie se asociază cu gît mic, capul se sprijină pe umeri, cu limitarea mişcării lui, anomalii neurologice. Spina bifida este comun întîlnită la acel nivel.

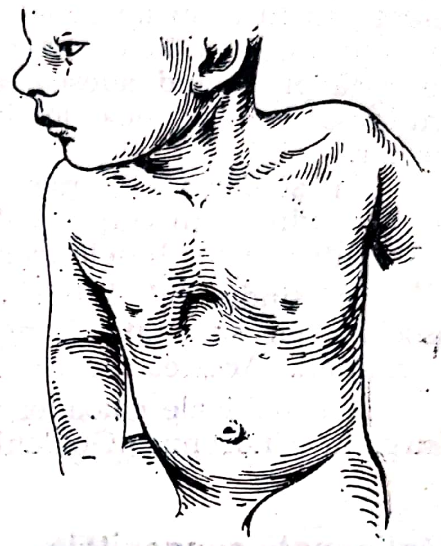


Fig. 271 — Torace exvacat.

Torticolisul congenital este o poziţie vicioasă persistentă a capului, caracterizată prin aplicarea capului spre partea afectată şi întoarcerea bărbiei spre partea opusă. Se întîlneşte într-o frecvenţă de 1/450 cazuri.

La baza torticolisului congenital stau două cauze : osoasă şi musculară. Cauza osoasă poate fi datorită unei sinostozări vertebrale, vertebră supranumerară sau vertebră cuneiformizată, iar cauza musculară are la bază o scurtare a muşchiului sterno-cleido-mastoidian.

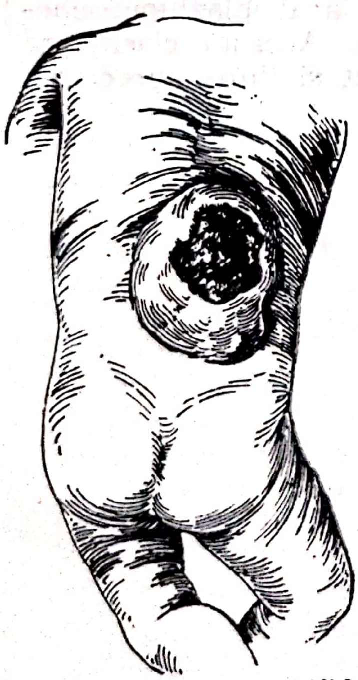


Fig. 272 — Spina bifida.

Spina bifida este o anomalie destul de frecventă, se caracterizează prin lipsa de coalescenţă a arcurilor vertebrale, şi totodată dezvoltarea deficitară a substanţei nervoase medulare. Există forme închise şi forme deschise. Formele deschise se prezintă sub formă de rahischizie, sub formă de mielocel şi mielomeningocel. În formele închise în sacul hernial pot intra fie numai membranele de pe suprafaţa dorsală a măduvei nemodificată în integritatea ei sau poate intra uneori numai substanţa medulară (fig. 272).

În cele mai uşoare cazuri nu se observă la exterior bombarea, ea este foarte mică şi sînt etichetate ca spine bifide oculte. Simptomatologia se caracterizează prin tulburări de sensibilitate, pareze, paralizii, incontinenţă urinară şi de fecale, prolaps anal. Localizările cele mai frecvente sînt lombare.

Defectul s-a întîlnit la 22% la băieţi şi 9% la fete, între 7—8 ani, iar la adulţi 4% la bărbaţi şi 1% la femei. Vom acorda o importanţă deosebită în localizarea lombară, deoarece în aceste cazuri anomalia

vertebrală se asociază cu anomalii urinare. Tulburările nervoase apar doar atunci cînd avem de-a face cu mielomeningocel. Diagnosticul în formele oculte se va face radiologic. Malformaţia Arnold Chiari şi complicaţiile intracraniene se vor suspecta în prezenţa mielomeningocelului. Tratamentul este chirurgical. Aceşti copii vor fi supravegheaţi atent pentru a nu apare o hidrocefalie secundară.

Deformaţii hemivertebrale apar de obicei în regiunea cervicală şi toracică producînd adesea scolioză. Deformaţiile hemivertebrale dacă se întîlnesc în regiunea lombară se asociază cu anomalii ale tractului urinar.

În sindromul Larsen malformaţiile vertebrale sînt asociate cu multiple dislocaţii congenitale. copiii avînd un facies caracteristic : spaţiu mare între ochi şi bosele frontale.

În sindromul Wildervanck, anomalia cervicală Klippel-Feil este asociată cu surditate congenitală de percepţie şi paralizia nervului 6 cranian. Acestea se limitează mai mult la sexul feminin.

Anomalii ale coloanei vertebrale se observă în sindromul Waardenburg, în sindromul Goldenhar (displazia oculovertebrală).

Malformaţii congenitale datorite tulburărilor de osteogeneză de la nivelul cartilajului de conjugare sau periostului

Displazii scheletice. O clasificare importantă a displaziilor scheletice a fost făcută de Rubin în monografia sa. Această clasificare o redăm şi noi ca fiind cea mai bine pusă la punct şi după aprecierea noastră :

I. **Displazie**

1. epifizară : displazia spondiloepifizară
displazia epifizară multiplă.
2. fizară : acondroplazia
disostoze metafizale.
3. metafiză : hipofosfatezia
osteopetrozele
displazia cranio-metafizală.
4. diafiză : osteogeneza imperfectă
osteoporoza idiopatică.

II. **Hiperplazie**

1. displazia epifizală hemimielică
2. hipercondroplazia
3. encondromatoze
4. exostoze multiple
5. displazia diafizară progresivă
6. hiperfosfatazemia.

III. **Disostoze**

1. pitic distrofic
2. displazia condroextodermală
3. discondrosteoze
4. disostoze cleidocraniene

IV. **Distrofii**

1. hipotiroidism
2. hipopituitarism și hiperpituitarism
3. sindromul Hurler
4. boala rahitică
5. intoxicația cu metale grele
6. hiperparatiroidism
7. osteoporoză hormonală
8. intoxicație cu vitamina A și D.

Acondroplazia. Este cea mai comună și cea mai cunoscută displazie osoasă generală. Cauza ei nu este cunoscută clar dar mulți cercetători acceptă caracterul ei ereditar, cu transmitere autosomal dominantă. Această boală se caracterizează printr-o tulburare a creșterii osului în lungime datorită diminuării osificării encondrale (fig. 273).

În afară de tulburarea la nivelul cartilajului de creștere, caracterizată prin neoformarea coloanelor cartilaginoase și tulburarea calcifierii preparatoare la zona de creștere care apare mult subțiată, mai apar și pe modelul cartilaginos de repaus al epifizei, dispoziții celulare anormale și modificări degenerative, care conduc la incapacitatea sa de a mai fi apt de creștere interstițială în direcția epifizei. După unii autori însă, mecanismul osificării ar fi neinteresant, lipsind doar materialul osificabil (model cartilaginos).

Ca forme anatomo-clinice deosebim :

— condrodistrofia micromelica tarda, ce se manifestă în primii ani de viață ;

— condrodistrofia micromelică localizată sau parțială descrisă de Budde, ce afectează numai anumite părți scheletice. Halbseity descrie micromelia condrodistrofică unilaterală, pe care o consideră consecutivă unei mutații după prima diviziune celulară, ceea ce se presupune și pentru boala lui Ollier ;

— forma de trecere între condrodistrofia micromelică și disostoza encondrală, ambele interesînd cartilajul, în cazul condrodistrofiei cu proeminență cartilajul diafizo-epifizar, iar în cazul disostozei encondrale fiind interesat nucleul de osificare epifizar ;

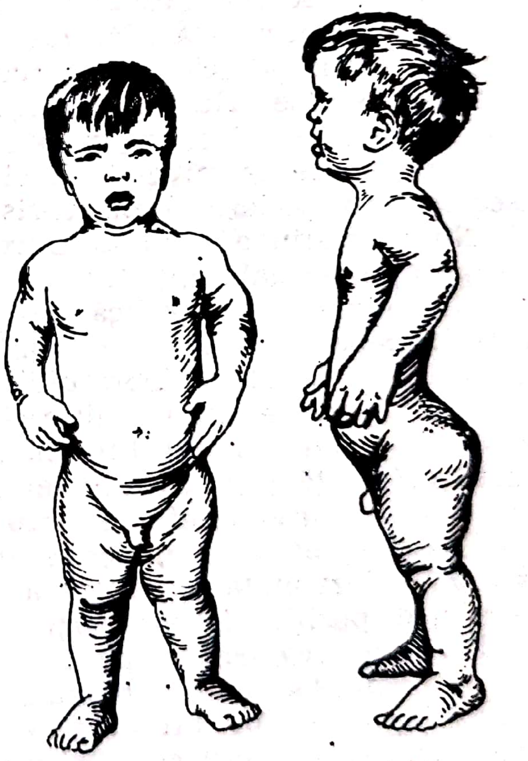


Fig. 273 — Acondroplazie (vedere generală).

— forma ușoară descrisă de Ravenna, cu modificări nu prea mari ale scheletului, exteriorizată printr-o creștere mai puțin pronunțată a membrelor în care factorul ereditar apare evident.

De asemenea, această boală se caracterizează prin aceea că oasele bolții craniene sînt foarte bine dezvoltate, ele avînd o osificare conjunctivă, pe cînd cele ale feței sînt aplazice, oasele lungi sînt scurtate

şi în special femurul şi humerusul (micromelie rizomielică). Copiii sînt pitici, au membrele scurte, faţa turtită, bazinul înclinat înainte cu lordoză lombară.

Din grupa mare a acestor anomalii redăm un caz observat şi studiat de noi.

Este vorba de un făt născut mort în luna a 9-a de sarcină, în greutate de 2 800 g avînd lungimea de 25 cm. Înfăţişarea lui este caracterizată prin faptul că lungimea capului pe distanţa vertex-gnation este egală cu lungimea gnation-coccigion, adică are proporţiile unui embrion de două luni. Capul este mare, bine dezvoltat, cu mult ţesut adipos, făcînd corp cu gîtul şi fiind delimitat de trunchi printr-un şanţ adînc anterior, lateral şi posterior sub forma unei cute tegumentare bogate. Toracele văzut din faţă este comprimat între abdomen şi extremitatea cefalică formînd un întreg cu abdomenul, de care se delimitează anterior printr-un şanţ (abdominal superior), produs de proeminenţa foarte pronunţată a peretelui abdominal anterior.

Abdomenul apare ca un element dominant, considerabil dezvoltat, perfect sferic şi evidenţiind o hernie ombilicală congenitală, prin hipoplazia peretelui abdominal. Bazinul este mare, comparativ cu toracele şi membrele. Se remarcă dezvoltarea normală atît la extremitatea cefalică cît şi pelviperineală a fătului.

Membrele toracice apar scurte şi groase, mîna de aspect patrat cu degete scurte. Nu se poate recunoaşte regiunea cotului, aşa încît braţul şi antebraţul formează un singur segment. Lungimea membrului superior ajunge la nivelul liniei ombilicale. Membrele pelvine scurte bisegmentare, piciorul propriu-zis apărînd imediat sub nivelul perineului. Nu se distinge o limită între coapsă şi gambă, iar planta este de configuraţie normală (fig. 274).

Cercetarea radiografică ne relevă osificarea oaselor lungi cu prezenţa la capete a cartilajelor epifizare, în care se vede cîte un nucleu de osificare. Oasele antebraţului, braţului, coapsei şi gambei sînt prezente, avînd dimensiuni mult reduse, o pătrime pînă la o cincime faţă de dimensiunile de la fătul normal. În ceea ce priveşte oasele craniului, nu există diferenţă faţă de cele ale fătului normal cu excepţia şeii turceşti, care pe radiografia de profil apare aplatizată.

Disecţia părţii somatice evidenţiază următoarele : masa musculară este bine dezvoltată la rădăcina membrelor, fiind tulburată în dezvoltarea şi dispoziţia ei spre părţile distale ale membrelor, cel mai afectat fiind al doilea segment, respectiv zigopodul.

Muşchii fac masă comună, cu orientare uneori diferită faţă de dispoziţia normală, antrenînd o dispoziţie asemănătoare şi a mănunchiurilor vasculo-nervoase. Se remarcă scurtimea tendoanelor de inserţie, condensări ale ţesutului conjunctiv, care formează adevărate manşete fibroase la nivelul articulaţiei pumnului şi gleznei, fapt ce dă membrelor aspectul că ar fi formate numai din două segmente. Se evidenţiază o abundenţă mare de ţesut adipos.

Disecţia părţii viscerale reliefează următoarele : toracele nu prezintă nimic deosebit. La nivelul cavităţii abdominale se observă ficatul foarte voluminos, întins şi spre hemiabdomenul stîng, pe care-l ocupă în mare parte şi prezintă şanţul sagital stîng şters, vena ombilicală

înfundată în parenchim iar lobul drept avînd încă un lob accesoriu pe fața lui inferioară. În etajul inframezocolic se observă lipsa de coalescență a colonului ascendent și prezența unei bucle mari a colonului sigmoid în planul median, înainte de continuarea cu rectul. Rinichiul este mult lobulat, iar uterul, trompele și ovarele se prezintă mult hipoplazice (fig. 275).

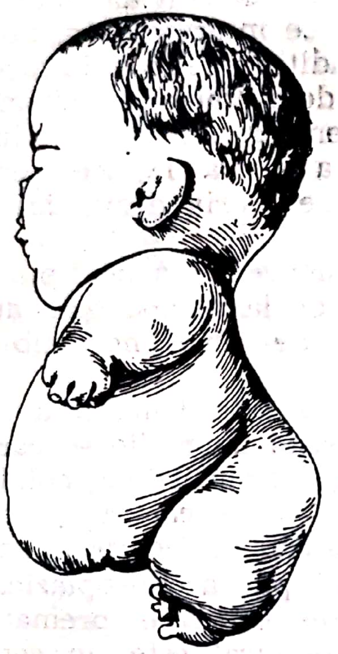


Fig. 274 — Micromelie condrodistrofică (vedere laterală) (colecția Riga-Ifrim).



Fig. 275 — Micromelie condrodistrofică — aspectul viscerelor (colecția Riga-Ifrim).

Observația a doua se poate încadra drept micromelie condrodistrofică, fiind în grupa mare a extromeliilor degradante. Ceea ce este particular este dat de faptul că nu putem decela nimic in antecedentele părinților și nu constatăm nici malformații asociate decît numai simple anomalii nesemnificative.

Datele din literatură atestă că această malformație are un net caracter ereditar (P o n c e t), sau este datorită intervenției acelorași factori citați la extromeliile propriu-zise, dar care intervin în etapa mai tardivă de histogeneză (K r o n a c h e r, d e B u c k). Se consideră de asemenea că ar exista un paralelism între această afecțiune și dezvoltarea amniosului (J a n s o n). Studii histochimice făcute pe embrioni micromelici și focomelici arată că anomalia este datorită întîrzierii formării precartilajului consecutiv scăderii activității fosfatazei alcaline și scăderii concentrației de acid ascorbic, acestea fiind ulterioare unei mutații genetice (S i s k e n). Neputînd decela alți factori vizibili, s-ar părea că fetusul studiat de noi se încadrează din punct de vedere etiopatogenic în ipoteza emisă de P o t e l, după care micromelia acondroplazică survine pe cale genetică atunci cînd de la ambii părinți s-ar transmite ereditar un factor genetic distrofic, nedecelat încă biochimic și care

în cazurile în care acţionează bilateral (tată şi mamă), are efectul unui factor letal ce duce la apariţia maladiei şi avortarea produsului de concepţie.

Mai subliniem că în acest caz de micromelie condrodistrofică în sprijinul faptului că ar putea fi incriminat un mecanism genetic mai vine şi constatarea de ordin morfologic, că cei mai afectaţi sub aspect macroscopic dimensional sînt zigopodul şi, mai ales, autopodul. Aceasta se încadrează pe linia faptului că sistemele genetice sînt alcătuite dintr-o genă operator, reglator şi o genă structurală, ce intervin în morfogeneză conform mecanismului de „trigger", în condiţiile legii echilibrelor de flux a lui Delbrück. Acesta arată că în dezvoltarea organismelor se produc echilibre dinamice între diversele sisteme genetice aflate în interrelaţie, astfel încît funcţionarea anormală a uneia induce perturbări în sistemele vecine, fapt ce este atestat şi de teoria dezvoltării axiale a lui Wadington.

Aceasta ar explica de ce tulburarea morfogenetică de tipul micromelie condrodistrofică, se prezintă progresiv de la stilpod spre autonod, ilustrînd un mecanism genetic, nedecelabil de către noi sub aspect biochimic.

Displazia condroexodermală, cunoscută şi sub denumirea de sindromul Ellis von Creveld (fig. 276, 277). Această anomalie se caracterizează prin scurtarea oaselor lungi la nivelul extremităţilor, polidactilie, hipoplazia unghiilor, dinţilor şi părului. În aceste cazuri într-o proporţie de $^1/_3$ există anomalii cardiace. Diagnosticul se face uşor, mai ales atunci cînd copiii par acondroplazici. Apariţia centrelor de osificare premature la nivelul capului femural este un semn comun, în contrast cu acondroplazia, în care scurtarea oaselor este mai proeminentă în porţiunea distală a extremităţilor. Boala se transmite autosomal recesiv.



Fig. 276 — Sindrom Elis von Creveld (după P. Firu).

Boala Jeune (distrofia toracică asfixiantă), se aseamănă radiologic cu displazia condroectodermală. Modificările pelviene şi costale sînt identice, dar în această boală întîlnim frecvent tulburări respiratorii.

Dizostoza metafizară fiind considerată ca o displazie rară. Se confundă clinic şi radiologic cu acondroplazia. Se confundă cu rahitismul rezistent la vitamina D. Mineralizarea şi osificarea sînt normale. Calciul, fosforul şi fosfataza alcalină sînt normale. Această anomalie apare sub 2 forme :

a) Forma Jansen cu multiple şi mari deformaţii ;

b) Forma medie ce se caracterizează prin neregularităţi metafizare, coxa vara. În unele cazuri fosfataza alcalină a fost găsită crescută, în alte cazuri şi calciul a fost găsit crescut.

Sindromul Marquia. Intră în capitolul displaziei epifizare. Se depistează spre sfîrşitul primului an de viaţă. Boala se caracterizează

prin deformații progresive ale extremităților, mîinile ajung la nivelul genunchilor, trunchiul este mic, iar craniul nu este afectat.

Displazia spondilo-epifizară (L a m y și M a r o t e a u x). Această afecțiune debutează după al 2-lea deceniu de viață. Trunchiul este mic ; jumătate din cazuri prezintă artralgii în deceniul 4—5. În această afec-

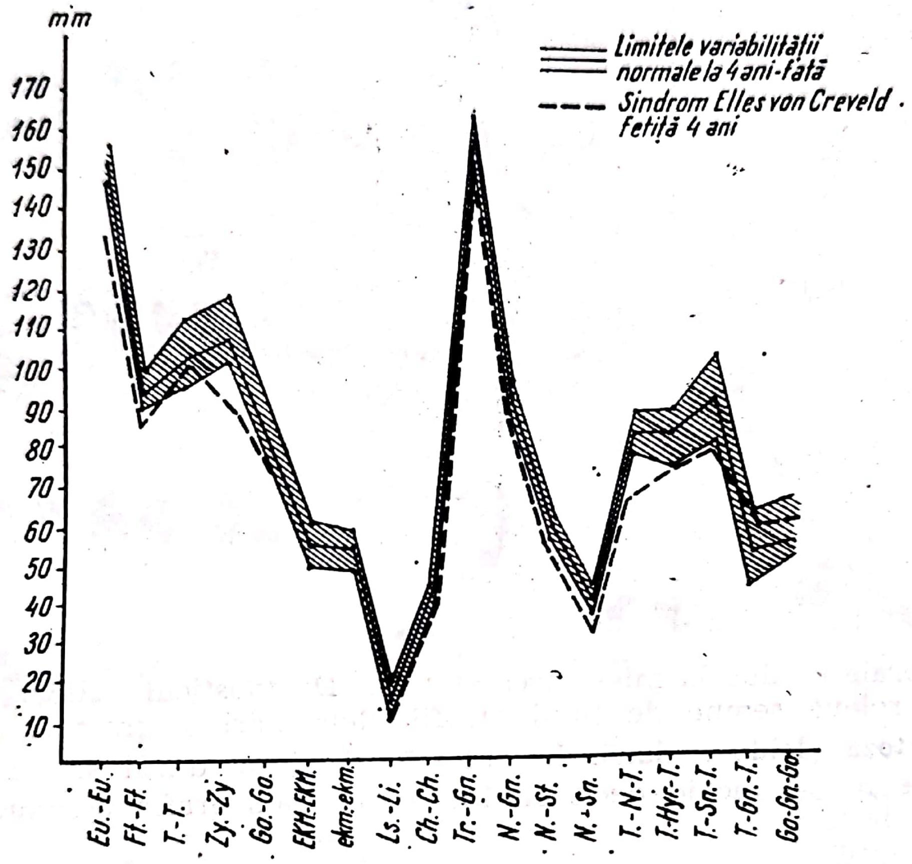


Fig. 277 — **Modificările cefalogramei în sindromul Ellis von Creveld** (după P. Firu).

țiune durerile articulare la nivelul membrelor inferioare pot constitui prima manifestare.

Sindromul Ollier (encondromatoza). Tulburarea constă în expansiunea internă a osului. Proliferarea masei cartilaginoase se face în os, predomină unilateral dar poate fi și bilaterală.

Sindromul Maffucci. Este o combinare a unor multiple encondroame cu hemangioame cavernoase cu calcifieri flebitice descoperite radiologic. La pubertate apar noduli albaștri la mîini și picioare, uneori necesitînd amputații din cauza anomaliei.

Osteogeneza imperfectă (boala L o b s t e i n). Afecțiunea se manifestă sub 2 forme :

a) forma congenitală prezentă la naștere,

b) osteogeneza imperfectă tardivă.

În forma tardivă predomină atrofia osoasă cu fracturi solitare. Forma congenitală apare sporadic și se transmite recesiv (fig. 278), iar

forma tardivă se transmite dominant, iar anomaliile asociate sînt mai frecvente, precum : otoscleroza cu surditate, deficienţe dentare ale smalţului şi dentinei, sclerotice albastre (semn caracteristic). Orice mişcare cît de mică poate produce o fractură cu durere minimă, cazurile cu această anomalie fiind mai puţine după pubertate. Există uneori frac-

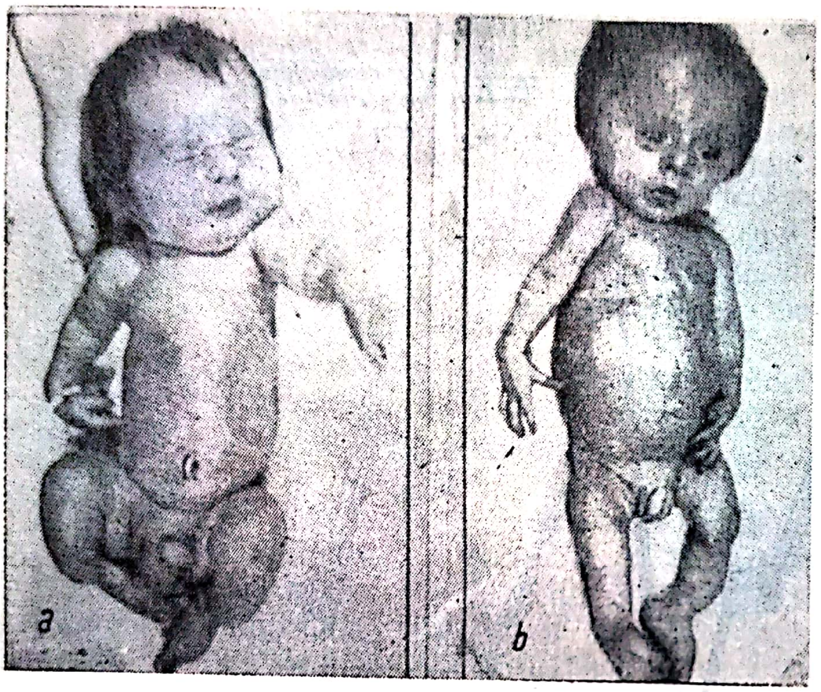
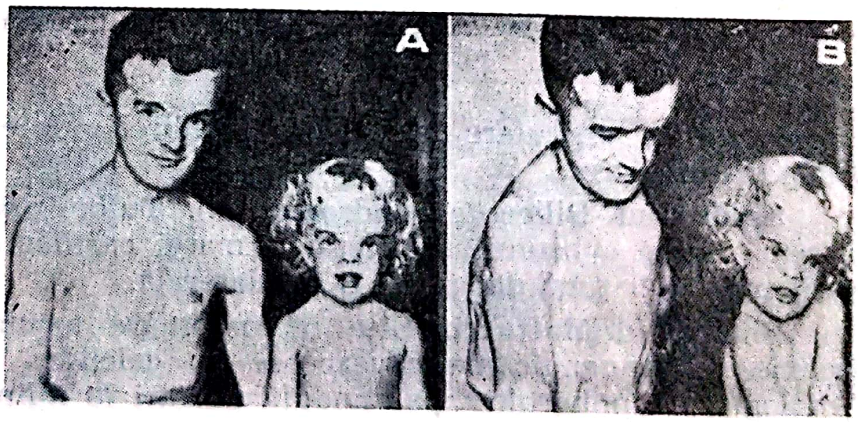


Fig. 278 — Osteogeneză imperfectă.
a — nou-născut de 5 zile ; *b* — acelaşi caz în luna a IX-a după naştere (după H. Barnett).

turi vertebrale ce duc la micşorarea staturii. Diagnosticul radiologic este simplu şi relevă semne de tipul atrofii, deformări şi fracturi osoase.

Disostoza cleidocraniană. În această afecţiune dinţii sînt alteraţi. Fontanelele nu se închid decît cu întîrziere. Radiografia craniană evi-

Fig. 278 bis — Disostoză cleido-cranială — tatăl şi copilul (după H. Burnett).



denţiază o calcifiere inadecvată. Osificarea claviculelor este absentă. Frecvent se asociază spina bifida (fig. 279).

Boala Engelmann. Este o displazie diafizată progresivă, avînd un caracter hiperostotic, interesînd oasele tubulare, dar adesea şi craniul şi vertebrele. Boala apare între 2—6 ani cu fatigabilitate şi tulburări în creştere.

Boala Pyle (displazia metafizară). În această boală sînt afectate oasele lungi, în unele cazuri putînd apărea fracturi. Tibia este încurbată. Modificările craniene sînt minime. Putem găsi uneori însă îngroșări ale oaselor de la nivelul bazei craniului.

Sindromul Marfan. Această boală se caracterizează printr-o tulburare generală a țesutului conjunctiv, cu interesarea ochilor (ectopia

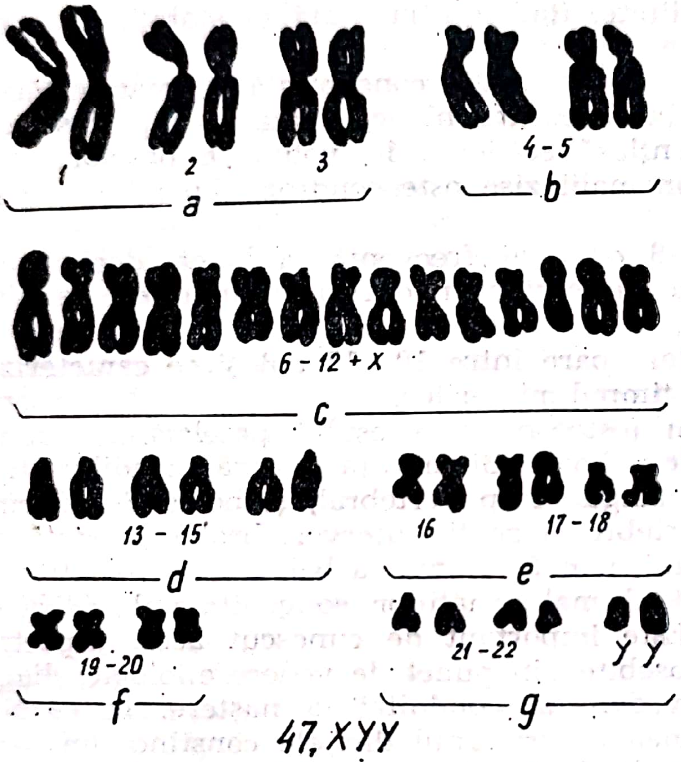


Fig. 279 — Aspectul cariogramei în maladia Paget **(xYY).**

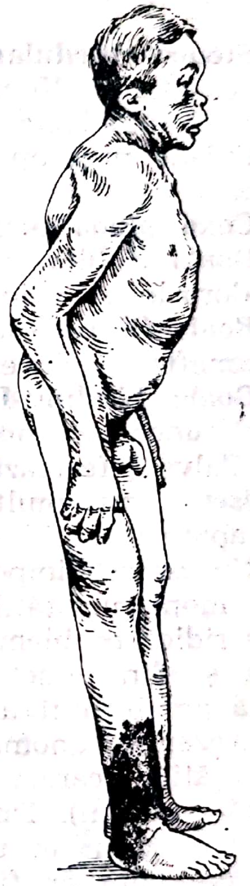


Fig. 279 bis — Boala Paget (aspect general — se observă deformările osoase).

cristalinului), sistemului cardiovascular (anevrism aortic) și sistemului osos (lungimea excesivă a oaselor lungi tubulare). Semnul pregnant este lungimea excesivă a extremităților. Ligamentele sînt relaxate, piciorul plat și scolioza sînt comune, deformări toracice sînt prezente. Ectopia cristalinului este bilaterală, asociată cu tremurul irisului, antebrațul este mult mai lung ca brațul. Camptodactilia la degetul 5 este prezentă. Boala se transmite autosomal dominant.

Boala McCune Albright (displazia fibroasă poliostică). Este o afecțiune întîlnită la mai multe oase, cu predominanță unilaterală. În această boală găsim pigmentare tegumentară unilaterală, asimetrie craniană și pubertate precoce. Uneori întîlnim fracturi osoase.

Mai există un număr mare de sindroame osoase pe care doar le vom enumera :

Boala Paget în care cariograma este de obicei de tip XYY (fig. 278) și care se manifestă prin numeroase deformări osoase (fig. 279).

Hipofosfatezia. În această boală fosfataza alcalină în sînge și țesuturi este scăzută. Este o tulburare în transformarea țesutului cartilaginos în țesut osos.

Hiperfosfatezia. Se caracterizează prin deformații ale picioarelor, slăbire marcată musculară și o hiperostoză corticală.

Osteopetroza (Albens Schönberg). Este o tulburare osteosclerotică asociată cu anemie și surditate. Radiografia ajută în stabilirea diagnosticului.

Stenoza medulară. Este o anomalie congenitală cu manifestări clinice de tetanie. Vom întîlni prezente hipocalcemia și hiperfosfatemia. Examenul radiologic evidențiază scăderea în volum a oaselor.

Există un grup de anomalii zise osteocondroze juvenile, unde încadrăm :

Coxa plana este de 6 ori mai frecventă la băieți decît la fete.

Boala Köhler se caracterizează prin dureri și tumefiere la nivelul feței dorsale a piciorului.

Boala Osgood-Schlatter apare între 10—15 ani și se caracterizează prin tumefiere și durere în timpul mișcărilor.

Boala Linding-Larson (osteocondroza osului patelar).

Pseudoosteocondrozele : boala Blount (afectează condilul tibial), boala Calve (afectează un singur corp vertebral) și boala Scheuermann (interesează mai multe vertebre și spații intervertebrale). Această afecțiune apare între 10—20 ani, mai frecventă la băieți față de fete.

Un aspect important al malformațiilor congenitale îl ridică problema monstruozităților. Este important de cunoscut acest aspect, deoarece ridică probleme deosebite din punct de vedere etiologic, diagnostic cît și din punct de vedere al conduitei la naștere. În cazuistica noastră am întîlnit asemenea cazuri, unul din ele constînd din gemeni care prezentau anomalii multiple la nivelul cavității bucale, la nivelul extremităților, caracteristic avînd sudura la nivelul craniului și toracelui (craniotoracopagi). Din cercetările noastre rezultă că acest tip de anomalie a rezultat în urma supunerii femeii gravide unor factori nocivi teratogeni cum ar fi : iradierea și consumul de emetiral în cantitate mare. Lista varietăților de monștri este foarte mare, menționăm însă din experiența noastră că în asemenea cazuri întîlnim întotdeauna multiple anomalii vizibile sau decelabile în urma disecțiilor făcute macroscopic și decelarea de anomalii microscopice la nivelul diferitelor organe și în special al glandelor endocrine.

Anomalii musculare

Anomalii ale musculaturii scheletice. În cadrul acestor anomalii putem întîlni o insuficiență a dezvoltării unui singur mușchi sau al unui grup de mușchi. Cel mai frecvent este interesat pectoralul mare în porțiunea sternocostală inferioară. Alte anomalii se pot întîlni la nivelul mușchiului trapez etc. Aceste defecte ale musculaturii scheletice, pot apare în asociație cu alte anomalii ale coastelor, glandei mamare și coloanei vertebrale. Absența musculaturii abdominale este mai frec-

vent întîlnită la băieți. Dintre bolile asociate cu aceste anomalii amintim dilatarea vezicii urinare, dilatarea ureterelor cu hidronefroză, criptorhidism. În cadrul acestor anomalii moartea survine în urma complicațiilor pulmonare ce pot apărea destul de frecvent.

Defecte congenitale ale musculaturii craniene:

Ptoza palpebrală congenitală ce apare datorită slăbirii mușchiului ridicător al pleoapei. În unele cazuri apare datorită unei distrofii musculare sau apare ca simptom în miastenia gravis.

Sindromul Moebius. Se caracterizează prin slăbirea bilaterală a musculaturii faciale și a mușchilor externi ai ochilor. Poate apărea singur sau asociat cu anomalii ale extremităților. Această anomalie se recunoaște după naștere și poate fi explicată printr-o hipoplazie primară a nucleilor nervilor cranieni sau printr-o deficiență primară a mușchilor derivați din primele două arcuri branhiale. Disgenezia poate fi mixtă în unele cazuri.

Alte anomalii datorită deficiențelor musculare sînt:

Picioare strîmbe congenitale. Am arătat la anomaliile scheletice că această formă de anomalie a membrelor inferioare se întîlnește la $^2/_3$ din cazuri la băieți dar caracterul familial este întîlnit în procent mic. Mușchiul tibial anterior și mușchii peronieri sînt atrofici. Mecanismul atrofiei musculare în aceste cazuri nu este complet explicat.

Torticolisul congenital. Este o deformație datorită scurtării și fibrozării mușchiului sternocleidomastoidian.

Artrogripoza multiplă (miodistrofia fetală deformantă). Afecțiunea se caracterizează printr-o deformare și rigiditate a extremităților, copilul avînd aspect de păpușă (fig. 280). Musculatura este slabă și hipotonică, reflexele tendinoase absente. Putem întîlni și alte anomalii asociate acestei afecțiuni.

Hipertrofia musculară congenitală a fost descrisă de autorul De Lange. Se caracterizează printr-o hipertrofie musculară simetrică, hipertonie. În acest sindrom capul este deformat și mic, gîtul este retractat, copiii prezintă deficiență mintală și trăiesc doar cîteva luni. Leziunea congenitală este localizată la nivelul creierului.

Sindromul Debré-Semelaigne se asociază cu deficiență tiroidiană. O a treia variantă a hipertrofiei musculare congenitale se asociază cu macroglosie și cardiomegalie pe lîngă anomalia musculară scheletică. Un număr de copii cu omfalocel pot avea asociată această anomalie, precum și cu macroglosie și hipoglicemie, constituind sindromul Beckwith.

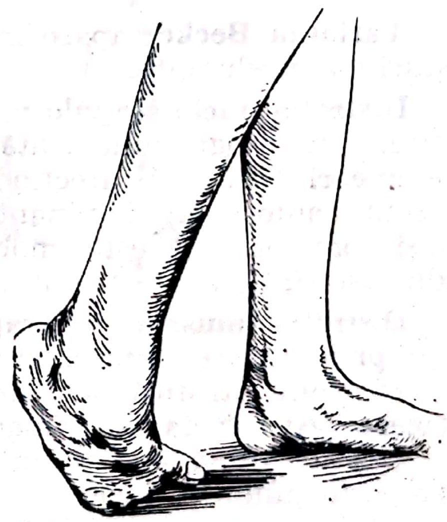


Fig. 280 — Distonie musculară deformantă.

Distrofii musculare:

Distrofia pseudohipertrofică tip Duchenne. Este o miopatie ce progresează rapid în prima copilărie, avînd un caracter profund familial și

coincidenţă mai mare la sexul masculin. Boala se transmite recesiv sex-linkată (fig. 281). Copiii afectaţi merg cu întîrziere, au tendinţă la cădere şi întîmpină dificultăţi la urcarea scărilor. Reflexele tendinoase profunde sînt absente. Musculatura gambei este afectată în 80% din cazuri (fig. 282).

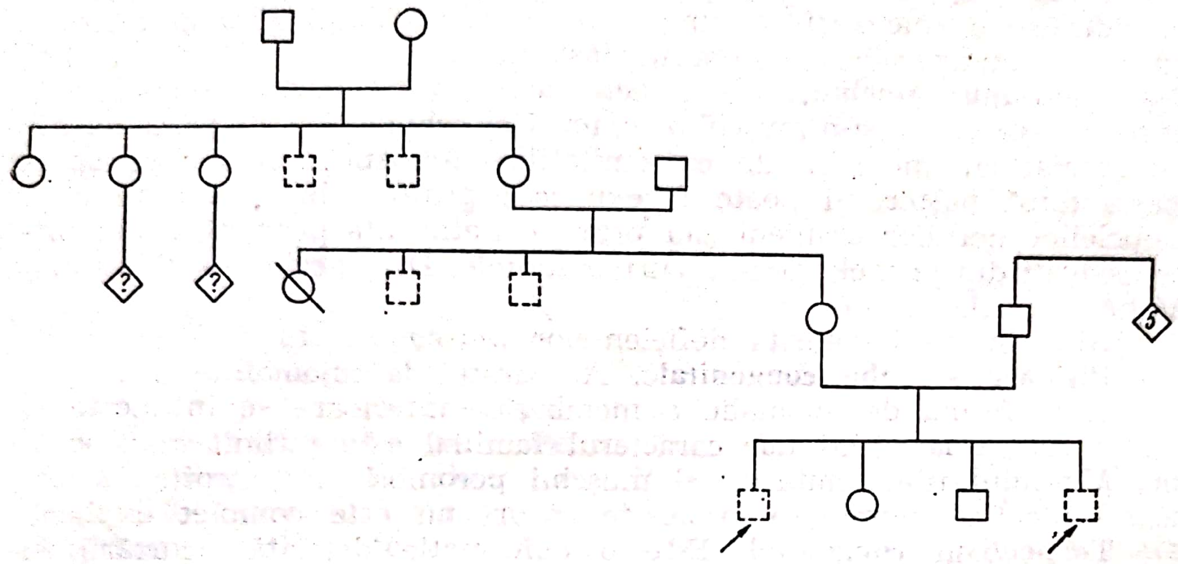


Fig. 281 — Transmisia ereditară în distrofia de tip Duchenne.

Varianta Becker apare mai tîrziu şi evoluează mai lent cu supravieţuiri mai prelungite.

Distrofia facio-scapulo-umerală tip Landouzy şi Déjerine. Este o afecţiune cu progresiune lentă, debutează la orice vîrstă, chiar la adult. Este uneori familială, afectînd ambele sexe în egală măsură. Boala se transmite autosomal dominant, rar autosomal recesiv. Ochii nu pot fi închişi complet, faţa este imobilă cu o expresie caracteristică. Reflexele tendinoase sînt scăzute sau absente.

Distrofia musculară scapulo-umerală tip Erb. Se caracterizează clinic prin slăbirea musculaturii scapulo-umerale.

Distrofia atrofică pelvi-femurală tip Leyden şi Moebius, se caracterizează prin afectarea primară a musculaturii pelviene şi fesiere.

O altă formă mai puţin întîlnită a distrofiei musculare este *tipul Gover*, afecţiune în care sînt interesaţi muşchii distali, mai mult decît cei proximali ai extremităţilor. Distrofia oftalmoplegică are o evoluţie progresivă lentă limitată la ridicătorii pleoapelor şi muşchii oculo-externi. În cadrul oftalmoplegiei, ptoza palpebrală este primul simptom la orice vîrstă şi se asociază mai tîrziu cu slăbirea mişcărilor laterale şi verticale a ochilor. Caracterul familial se întîlneşte în jumătate din cazuri.

În aproximativ 10% din cazuri cu distrofie musculară progresivă putem întîlni cardiomegalie, uneori chiar insuficienţă cardiacă, datorită distrofiei fibrelor musculare cardiace. Uneori, în distrofia musculară tip Duchenne găsim în ser activitatea creatinchinazei. Adesea întîlnim crescute şi transaminaza-glutamic-oxalacetică şi aldolazele.

Miotonia congenitală (boala Thomsen). Este o anomalie a contracției musculare ce se manifestă prin spasme sau crampe și hipertrofie. Este prezentă în copilărie sau chiar în perioada de adolescență, se transmite ereditar dominant sau recesiv. Sînt afectați mai frecvent mai mulți mușchi scheletici sau chiar musculatura respiratorie. Interesează mai frecvent membrele inferioare dar poate afecta și membrele inferioare și fața.

Distrofia miotonică. Este o boală familială progresivă în care miopatia este complicată cu miotonie. Cataracta, atrofia testiculară sînt frecvent asociate, des întîlnim și întîrziere mintală. Boala este transmisă dominant și poate apare la orice vîrstă. În contrast cu alte miopatii, mușchii distali sînt afectați la început. Reflexele tendinoase sînt deprimate sau absente. Miotonia, semn caracteristic, nu interesează toți mușchii scheletici, dar este evidentă la mîini, față și limbă. În unele cazuri întîlnim modificări ale ECG, evidențiind afectarea inimii, în alte cazuri găsim prezentă acrocianoza, care este un indicativ al modificărilor vaselor periferice.

Paramiotonia. Este o boală ce se manifestă prin miotonie limitată de obicei la limbă, care se poate extinde și la musculatura feței și extremităților numai dacă sînt expuse la răceală. Este o boală ereditară transmisă autosomal dominant. Original a fost descrisă de Eulenberg. Recent a fost revizuită de Drager și colab., care au găsit caracterul ei familial prin afectarea a 30 de membri.

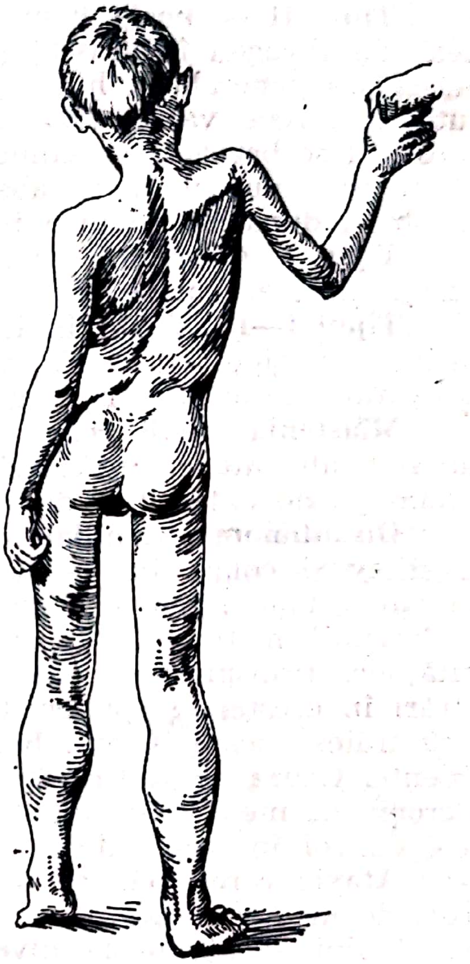


Fig. 282 — Distrofie de tip Duchenne.

Miopatii metabolice:

Paralizia familială periodică. Această boală ereditară familială se caracterizează prin atacuri intermitente de paralizie flască, cu absența completă a reflexelor tendinoase profunde și lipsa excitabilității electrice musculare. Debutul este înainte de pubertate, dar poate apărea la orice vîrstă interesînd în egală măsură ambele sexe.

Adinamia ereditară episodică. Această boală a fost descrisă de Gamstorp și se caracterizează prin atacuri spontane de paralizie afectînd în special mușchii extremităților și trunchiului, însoțită de creșterea K în ser. Este o boală ereditară ce se transmite ereditar autosomal dominant, de o singură genă cu penetrație completă. În general, boala debutează înainte de vîrsta de 10 ani. Poate afecta și mușchii respiratori și cei inervați de nervii cranieni.

Miohemoglobinuria. Este o afecțiune ce poate apărea spontan, fără o cauză evidentă. În boala criptogenetică (Meyer-Betz) se manifestă

printr-un acces proximal de miohemoglobinurie asociat cu slăbirea sau paralizia muşchilor scheletici. Este o boală familială, putînd apărea la orice vîrstă şi de severitate variabilă.

Miopatii prin retenţie de glicogen:

Tipul II — boala Pompe. Este cea mai comună varietate a depunerii de glicogen în muşchi şi care clinic se manifestă printr-o slăbire musculară generală şi hipotonie. Este o boală ereditară cu transmitere autosomal recesivă, asociată cu lipsa enzimei alfa-1,4-glucozidază. Diagnosticul se bazează pe semnele clinice, prezenţa vacuolelor de glicogen la biopsia musculară şi absenţa activităţii acidmaltazei. Copiii mor de obicei după un an prin insuficienţă cardiacă sau respiratorie.

Tipul V (McArdle). În această varietate, pe lîngă excesul de stocare a glicogenului se constată absenţa totală a fosforilazei musculare.

Tipul I—III şi IV. În tipul I (Von Gierke) muşchii scheletici sînt afectaţi. În tipul III şi IV, varietăţi rar întîlnite, sînt afectate organe ca ficatul, miocardul şi mai puţin muşchii scheletici.

Miastenia gravis congenitală apare la nou-născuţi ale căror mame nu sînt afectate. Manifestările clinice sînt ptoza palpebrală comună, oftalmoplegie externă şi diplopie. Ocazional ea are un caracter familial.

Disautonomia familială este un sindrom congenital descris în 1949 de Riley şi colab. Incidenţa lui familială ridică problema transmiterii lui autosomale recesive. Clinic, aceşti copii prezintă absenţa producerii de lacrimi în timpul plînsului, hipotensiune posturală, răcirea extremităţilor, transpiraţie excesivă, dificultăţi la înghiţire, dizartrie, tulburări în creştere şi pubertate tardivă. Scolioza apare în $\frac{1}{2}$ din cazuri dacă trăiesc peste 10 ani. Reflexele tendinoase profunde sînt de obicei absente. Cauza acestui sindrom nu este complet lămurită. Se pare a fi o eroare de metabolism ce afectează sinteza unor substanţe neurohormonale cu rol în transmiterea impulsului nervos.

Ataxia cerebrală acută. Această afecţiune pare a fi datorată unei erori de metabolism proteic. Clinic, se manifestă prin ataxie la nivelul trunchiului şi ataxie la nivelul extremităţilor în grad mai mic, dar mai marcată la mîini decît la picioare. Este o afecţiune ce pare a fi transmisă ereditar dominant. Recent s-a constatat că aceşti copii au deseori asociat neuroblastomul ocult.

Malformațiile congenitale tegumentare

Atrofodermia. Este o afecțiune cutanată ereditară, caracterizată prin atrofia unor părți componente ale pielii și care interesează în mod special țesutul elastic subcutanat. Localizarea ei frecventă este la nivelul trunchiului, abdomenului și extremităților. Uneori, afecțiunea are un caracter de ulcerație granulară sau aspect de cicatrice.

Nevii sînt malformații cutanate congenitale strict delimitate de forma unor tumorete de regulă multiplii putînd îmbrăca diferite aspecte:

a) nevi pigmentari care sînt niște pete mici bine delimitate de culoare brun-negricioasă, diseminați nesimetric pe toată suprafața corporală ;

b) nevi vasculari care se prezintă sub formă de pete de culoare roșie violacee și se datoresc elasticității exagerate a capilarelor cutanate care cedează foarte ușor la o presiune mărită intracapilară ;

c) nevi palizi care au caracterele nevilor pigmentari, avînd însă culoarea tegumentelor.

Hemangioamele (fig. 283) sînt formațiuni tumorale vasculare cu suprafață neregulată de culoare roșie-violacee. Au dimensiuni variabile și pot fi localizate în orice regiune a corpului. Hemangioamele se întîlnesc frecvent în asociație cu sindroame cum ar fi :

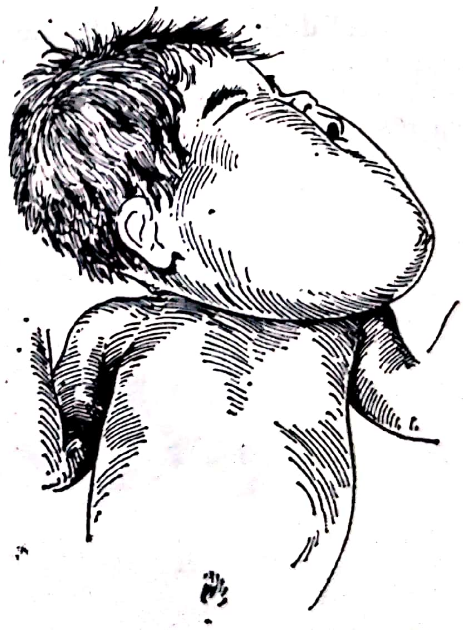


Fig. 283 — Hemangiom gigant.

1. *Sindromul Sturge-Weber-Dimitri*, în care întîlnim nevi în regiunea feței mai ales în zonele inervate de nervul trigemen, anomalii vasculare la nivelul creierului, întîrziere mintală, convulsii.
2. *Sindromul Parkes-Weber*, caracterizat prin hemangioame capilare sau hemangioame ale vaselor mari și cu hipertrofia extremităților.
3. *Sindromul von Hippel-Lindau*, în care găsim angioame localizate la nivelul retinei, creierului și tegumentelor.

4. *Sindromul Maffucci,* caracterizat prin encondroame osoase la care se asociază multiple hemangioame cavernoase cu deformaţii la nivelul extremităţilor ce impun uneori amputaţii.

5. *Sindromul Louis-Bar* (ataxia teleangiectazică), recent descoperit, caracterizat prin teleangiectazie progresivă localizată la nivelul conjunctivei bulbare, urechilor, obrajilor şi gîtului, la care se asociază ataxia cerebeloasă şi tulburări de creştere. Cel puţin jumătate din aceste cazuri prezintă hipogammaglobulinemie. Des întîlnim infecţii sinusale şi pulmonare, caracteristice acestui sindrom.

6. *Sindromul Rendu-Osler-Weber* se caracterizează prin multiple angioame mici, ce se dezvoltă la nivelul limbii, mucoasei nazale, buzelor şi degetelor. Există adesea teleangiectazii la nivelul tubului digestiv sau la nivelul aparatului urinar care ocazional se pot manifesta prin hemoragie. Acest sindrom se transmite ereditar dominant şi la copii se prezintă adesea cu epistaxisuri repetate.

Limfangioamele sînt tumori congenitale benigne ce interesează vasele limfatice în timpul copilăriei. Cele mai comune limfangioame sînt circumscrise şi sînt prezente la naştere sau apar în timpul copilăriei. Aceste leziuni pot apărea în orice parte a corpului. Ele pot fi simple şi cavernoase. Sînt incolore sau uşor pigmentate, localizate în piele, în ţesutul celular subcutanat sau în muşchi. Pot creşte lent atingînd dimensiuni mari şi în rare cazuri pot avea o creştere rapidă. Aceste anomalii beneficiază de un tratament chirurgical după 6—12 luni.

Anomalii de pigmentare ale pielii:

Efelidele. Sînt pete de culoare brună negricioasă de dimensiunea unei gămălii de ac pînă la un bob de mazăre. Localizarea lor predilectă este la nivelul părţilor corporale expuse la soare, cum ar fi : faţa, braţele etc.

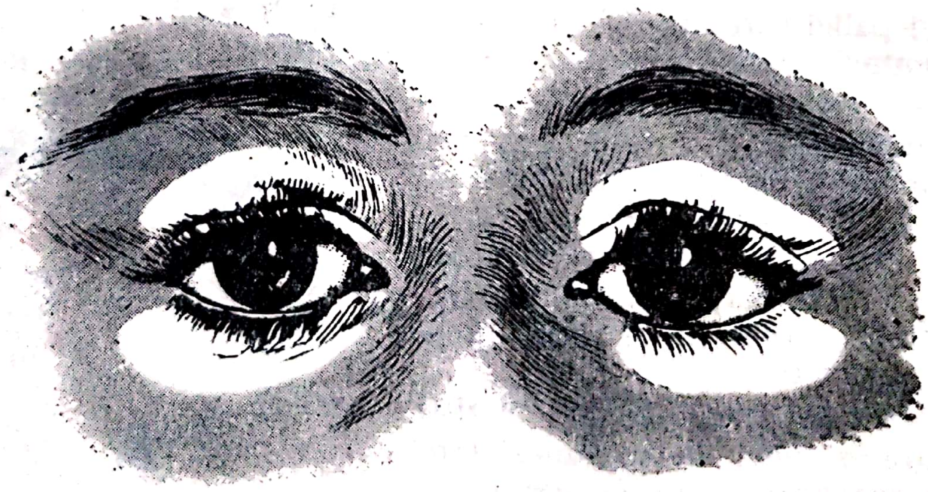


Fig. 284 — Vitiligo periocular.

Vitiligo (fig. 284). Este o afecţiune ce constă din pete albe depigmentate. Apar de la naştere sau după vîrsta de 10 ani, uneori putînd dispărea spontan. Această anomalie apare cam la 1% din populaţie. De obicei afecţiunea se manifestă în primele 2 decade de viaţă avînd pre-

dilecție de a fi localizată în jurul orificiilor naturale, în jurul ochilor, gurii, mameloanelor, ombilicului. Depigmentarea se observă mai frecvent vara, ele fiind sensibile la razele solare. Evoluția afecțiunii este capricioasă, uneori progresînd spre o totală depigmentare în mai puțin de 1 an. Această anomalie este asociată frecvent cu anemia pernicioasă și hipertiroidism.

Albinismul. Este o boală ereditară, datorată unui defect enzimatic ce se transmite recesiv. Defectul este în sinteza tirozinazei la nivelul mielocitelor. Se descriu 2 forme de albinism : albinism cu tirozinaze negative și albinism cu tirozinaze pozitive. Aceasta înseamnă că cele 2 gene care produc albinismul nu sînt alele. Albinismul este deci lipsa totală a pigmentului pielii, bolnavii cu această anomalie prezintă frecvent fotofobie și nistagmus. Mai există o formă de albinism zisă parțială, care se transmite ereditar dominant.

Pata mongolică. Este o pată negricioasă localizată în regiunea sacrată, coccigiană sau lombară inferioară. Apare în special la rasele pigmentate iar la noi se întîlnește într-un procent de 3% dintre copii.

La nivelul tegumentelor mai putem întîlni o serie de afecțiuni ce au un caracter congenital, unele ereditare, printre care amintim :

Eritrodermia ihtioziformă buloasă congenitală. Este o afecțiune cutanată ce se caracterizează prin prezența veziculilor și eritemului la nivelul suprafețelor de presiune. Apar de la naștere și pot dispărea spontan la pubertate.

Eritrodermia ihtioziformă congenitală nebuloasă. Se mai numește și ihtioza lamelară, iar cînd apare în asociere cu întîrziere mintală, paralizie spastică, poartă numele de sindromul Sjögren-Larson, care se transmite recesiv. În această boală prezența crustelor la nivelul scalpului, palmelor sînt prezente în mod comun.

Ihtioza sex linkată. Această afecțiune apare la nivelul zonelor de flexiune și la nivelul gîtului, la vîrsta de peste 1 an, în special la sexul masculin.

Hirsutismul poate apărea în multe forme ale mucopolizaharidozelor în porfiria eritropoietică congenitală și în alte sindroame congenitale.

Elastoliza generalizată (cutis laxa). Este o afecțiune ereditară, anomalia constînd în tulburarea țesutului conjunctiv. Este o boală ce se transmite autosomal recesiv, defectul constînd în sinteza anormală a fibrelor elastice sau în creșterea gradului de degradare a țesutului elastic. Afecțiunea se manifestă de la naștere. Găsim frecvent alte anomalii asociate, cum ar fi : emfizemul pulmonar, diverticulii gastrointestinali și urinari precum și prolapsul genital.

Sindromul Ehlers Danlos (cutis hiperelastica). Această anomalie este ereditară dar rară și interesează tulburarea țesutului conjunctiv (fig. 285). Se transmite autosomal dominant. Tulburarea țesutului conjunctiv este generalizată, interesînd : pielea, ochii, scheletul și vasele. Pielea este hiperextensibilă și fragilă. Articulațiile sînt hipermobile, apar subluxații frecvente, diformații scheletice, fragilitate vasculară, hematoame, manifestări oculare ca : hematoame, sclere albastre, ectopia cristalinului, hernii, diverticuli, anevrism disecant al aortei, emfizem pulmonar. Acest sindrom se asociază cu osteogeneza imperfectă, pseudoxantom elastic și sindromul Marfan.

Epidermoliza buloasă simplă. Este o boală ereditară cu transmitere autosomal dominantă, care se manifestă clinic prin apariția după naștere a veziculelor, bulelor în orice parte a corpului și la cel mai mic traumatism. Leziunile sînt datorate unui efect enzimatic citolitic.

Erupția buloasă la nivelul mîinilor și picioarelor. Este o boală ce se transmite tot dominant autosomal.

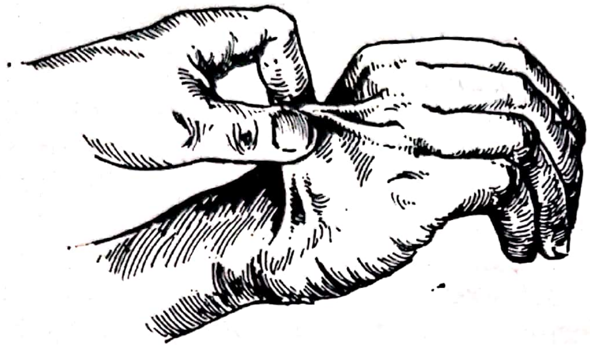


Fig. 285 — Sindromul Ehlers-Danlos ; hiperelasticitate cutanată.

Boala Herlitz. Este o boală autosomal recesivă ce apare de la naștere și se caracterizează prin prezența veziculelor, bulelor și eroziunilor ce apar după mici traumatisme. Sînt afectate și mucoasele ; întîlnim modificări dentare de tip distrofic, unghiile sînt distrofice și cad frecvent. Mulți copii mor înainte de a ajunge la 2—3 săptămîni, alții după cîțiva ani, unii ajung chiar pînă în perioada de adult. Anemia este frecventă, cauza morții este de cele mai multe ori infecția.

Pemfigusul familial benign. Boala se cunoaște prin prezența veziculelor, crustelor, vegetațiilor, pete eritematoase, și bule. Erupția se limitează la arii mai mici pe cap, gît, axile, torace. În rare cazuri apar eroziuni pe mucoasa bucală. Boala este ereditară și se transmite autosomal dominant. Debutul este mai frecvent în adolescență.

Sindromul Bloch-Sulzberger. Este o anomalie rară, întîlnită în exclusivitate la fetițe. Se caracterizează prin vezicule inflamatorii localizate predominant la nivelul extremităților, prin verucozități liniare și leziuni hiperkeratozice la nivelul extremităților și tulburări de pigmentare a tegumentelor. Asociat acestui sindrom întîlnim anomalii la nivelul sistemului nervos, dinților și ochilor. Primele semne ale bolii sînt veziculele grupate sau liniare la nivelul extremităților ce apar în primele 2—3 zile după naștere. Modificările oculare apar la $1/3$ din cazuri și constau din : strabism, atrofie optică și cataractă. La $1/3$ din copii constatăm tulburări la nivelul sistemului nervos, cum ar fi : întîrziere mintală, microcefalie, hidrocefalie și convulsii. Anomaliile dentare sînt comune. Anomalii congenitale cardiace se întîlnesc într-un număr redus de cazuri.

Există încă un număr mare de afecțiuni congenitale tegumentare pe care nu le putem analiza în profunzime, cum ar fi : *sindromul Chediak-Higashi* care este o tulburare rară, letală, asociată cu tulburări de pigmentare, hepatosplenomegalie, infecții repetate, hemoragii, care duc la deces înainte de vîrsta de 10 ani. Modificări tegumentare întîlnim și în *sindromul Waardenburg* care este asociat și cu alte anomalii, la nivelul nasului, prezența heterocromiei la nivelul irisului, surditate etc.

Diagnosticul prenatal al malformaţiilor congenitale *

Abordarea intrauterină a produsului de concepţie a luat în ultimul deceniu aspectul unei cercetări multidisciplinare la care sînt interesate : obstetrica, pediatria, embriologia, genetica, biochimia, imunologia, cu speranţa obţinerii unor date cît mai complete privind dezvoltarea prenatală.

Obiectivul examenului intrauterin al embrionului şi fătului uman este multiplu : diagnosticul antenatal al unor malformaţii congenitale, al unor erori metabolice ereditare, al unor afecţiuni determinate de anomalii cromozomiale, al unor incompatibilităţi Rh, AB0, determinarea sexului, diagnosticul morţii intrauterine etc. Studiul interrelaţiei fetoplacentare şi identificarea precoce a suferinţei fetale constituie şi ele obiective ale metodelor de investigaţie intrauterină. Examenul prenatal urmăreşte scopuri diagnostice, terapeutice şi de modificare a structurii genetice.

În ultimul timp gama investigaţiilor pe embrionul uman s-a extins chiar şi asupra perioadei de preimplantaţie, care la om durează circa o săptămînă. Progresele uimitoare înregistrate recent în acest domeniu nu ne permit să neglijăm înfăţişarea acestui capitol. În urma rezultatelor ieşite din comun obţinute la mamifere de laborator de către Tarkowski şi Dorothea Mintz, care au reuşit extracţia ovulei mature din foliculul uman, fecundaţia *in vitro* realizată de Shettles, cultivarea pînă în stadiul de blastocit şi poate retransplantarea acestuia în trompă, respectiv în mucoasa uterină umană, embrionul uman poate fi vizualizat în stare vie de la primele blastomere.

Steptoe aspiră, prin laparoscopie, lichidul folicular după o pregătire cu gonadotropină corionică. În lichidul aspirat se găseşte de obicei ovula după eliminarea primului corpuscul polar. Această operaţie se efectuează la femeile sterile prin impermeabilitate tubară. Ovulele pot fi fecundate *in vitro* cu spermiile partenerului şi apoi cultivate pînă la stadiul de blastocist, care este apoi reimplantabil, fie prin metoda laparoscopică sau direct via cervix în mucoasa uterină, după o pregătire hormonală corespunzătoare. Remarcăm că aici nu este vorba numai de o procedură menită să învingă obstacolul tubar, ci şi de deschiderea unor perspective de viitor în legătură cu schimbarea voită a structurii genetice a blastocistului.

Tarkowski şi Mintz au obţinut, prin contopirea diferitor blastociste de şoareci, aşa-numiţi şoareci alogenici, compuşi din mozaicuri

* După B. Menkes.

genetic diferite. Se pare că aici se deschide un domeniu care în viitor va da rezultate importante în dirijarea structurii genetice a produsului de concepţie şi în înlăturarea unor deficienţe genetice ce pot fi presupuse că tarează evoluţia în viaţa pre- şi postnatală (transfer de nuclei).

În ultimul timp a reuşit la mamifere de laborator şi introducerea în cavitatea blastocistului a unor blastomere omoloage dar cu altă structură genetică, sau înlocuirea discului embrionar propriu cu unul provenit din alţi genitori. Se susţine că blastocistele umane cultivate *in vitro* şi reintroduse în tractul genital feminin uman, se pot dezvolta normal (Steptoe).

Progrese importante în investigarea prenatală a adus *explorarea radiologică*. După inventarea de către Potter şi Bucky a diafragmului cu raster mobil cu ajutorul căruia razele secundare sînt în mare măsură eliminate, a devenit posibilă obţinerea de imagini clare ale conţinutului uterin.

Cu ajutorul unei radiografii simple se pot evidenţia anomalii scheletice, hidrocefalia, microcefalia, acondroplazia, symelia, ectromelia ş.a. În cazul suspicionării unei sarcini multiple, efectuarea unei radiografii confirmă diagnosticul, precizează numărul feţilor, precum şi aşezarea lor în uter şi faţă de bazinul osos.

Amniografia are drept scop evidenţierea conţinutului sacului amniotic, aceasta realizîndu-se prin injectarea în lichidul amniotic a unei substanţe de contrast, ceea ce permite vizualizarea tubului digestiv şi în acest fel devine posibil diagnosticul intrauterin al unor malformaţii ca atrezia esofagiană, hernia diafragmatică etc.

Fetografia se efectuează prin injectarea unei substanţe de contrast (Inmetal) cu afinitate pentru vornix caseosa. În acest fel se evidenţiază conturul fetal şi totodată malformaţii ale părţilor moi proeminente malformate (meningocel, mielomeningocel). Sexul fătului poate fi de asemenea recunoscut. În diagnosticul de moarte fetală, o importanţă deosebită o prezintă semnul lui Spalding : încetarea secreţiei plexurilor coroide produce o scădere a tensiunii intraventriculare şi intracerebrale ; în consecinţă solzii frontali, parietali, temporali şi occipitali se suprapun, aspect ce apare clar în imaginea radiologică.

Din păcate, aceste metode radiologice deosebit de interesante şi spectaculoase, sînt astăzi restrînse la cazuri cu indicaţii speciale. Dezvoltarea radio-biologiei şi radio-geneticii a dovedit că printr-o singură radiografie de 100 MA 85 KV şi o durată de 9—10 secunde, care atinge aproape doza de eritem (evitabilă însă printr-un filtru de aluminiu de 1 mm + 0,2 mm Cu) gonadele fetale şi materne pot fi vătămate, existînd pericolul producerii unor anomalii cromozomiale sau mutaţii.

Precizarea sediului placentei : anterior, posterior sau *praevia*, necesară pentru executarea amniocentezei transabdominale, a puncţiei placentare pentru biopsie, profită azi de folosirea *trasorilor radioactivi* prin care se evită pericolul metodei radiografice. Se folosesc izotopi cu un timp de înjumătăţire scurt şi care după injectarea intravenoasă şi acumularea în placentă nu trec decît în cantitate foarte mică în circulaţia fetală. Volumul şi sediul placentei se stabilesc prin procedeul *scintigrafiei*. Iradiaţia internă este mult mai slabă decît iradiaţia în procedeu

radiologic. Un progres mare a însemnat introducerea de tehneţiu, un izotop artificial din molibden. Pentru localizarea placentei se injectează intravenos 0,2 mCi — 200 uCi.

Biopunctura placentară se poate efectua după ce se localizează placenta fie radiologic, fie prin izotopi radioactivi, fie prin ultrasunete. În acest fel este posibilă explorarea *in vivo* a placentei. Examinarea modificărilor histologice a vilozităţilor coriale cu microscopul cu contrast de fază permite obţinerea unor informaţii asupra structurii funcţionale a placentei şi îndeosebi aprecierea gradului de incompatibilitate Rh :

— gr. I : puţine vilozităţi edemaţiate ;
— gr. II : multe vilozităţi edemaţiate ;
— gr. III : toate vilozităţile edemaţiate.

Concluziile practice deduse din aceste date morfologice sînt folositoare pentru fixarea atitudinii obstetricianului. În incompatibilitatea Rh de gr. I este necesară transfuzia în 30% din cazuri, iar în gr. II, toate cazurile trebuie transfuzate.

Transfuzia necesară în eritroblastoză se poate executa intrauterin prin injectarea directă de sînge în cavitatea peritoneală a fătului. S-a constatat că hematiile introduse în cavitatea peritoneală pot fi resorbite (probabil prin stomatele limfatice) şi pot astfel să pătrundă în circulaţia fetală. Intervenţia se execută în a 25-a — a 26-a săptămînă a vieţii intrauterine şi necesită un control riguros radiologic al poziţiei trocarului în cavitatea peritoneală fetală. În acest scop se injectează o substanţă de contrast apoasă, iar radiografia trebuie să ateste răspîndirea acestei substanţe printre ansele intestinale. După aceasta urmează introducerea hematiilor, care prin resorbţie vor intra în circulaţia fetală.

Există şi modalitatea administrării sîngelui în cavitatea amniotică, pătrunderea acestuia prin deglutiţie în tubul digestiv şi resorbţia în circulaţia fetală.

Folosirea ultrasunetului în diagnosticul prenatal este astăzi introdusă în multe clinici obstetricale. Ultrasunetele la 20 000—100 000 000 de cicluri pe secundă prin efectul piezo-electric la cristalul de cuarţ sînt considerate inofensive în comparaţie cu examenul radiologic pe care îl completează sau îl pot înlocui complet. În ce măsură această inocuitate este justificată sau nu, rămîne încă o problemă deschisă. Ultrasunetele sînt reflectate de ţesuturi mai compacte, formînd adevărate ecouri, ceea ce permite obţinerea de ecograme. Acestea permit evidenţierea placentei, localizarea ei, necesară pentru amniocenteză, stabilirea poziţiei fătului, a mărimii uterului şi chiar diagnosticul morţii intrauterine, prin absenţa bătăilor cardiace sau semnul Spalding. Ecograma poate fi repetată în diferitele perioade ale sarcinii, spre deosebire de examenul radiologic.

Semnul Spalding poate fi citit şi pe ecograme reuşite. Activitatea cardiacă poate fi detectată începînd cu săptămîna a 8-a. Astfel, folosirea ultrasunetelor este avantajoasă şi dă indicaţii preţioase atît în prima cît şi în a doua jumătate a sarcinii.

Amniocenteza constituie de asemenea o metodă de investigaţie intrauterină de mare importanţă. Lichidul amniotic este un preţios indi-

cator al stării fiziologice și al metabolismului fetal. Fătul înghite acest lichid, emite în el meconiul și urina. Lichidul amniotic este deci un indicator al secrețiilor și excrețiilor aparatului digestiv, respirator și uro-genital fetal. Schimbările pH-ului sanguin, ale echilibrului acido-bazic în organismul fetal, se reflectă în mod rapid în lichidul amniotic. Este deosebit de important de reținut că produsele de descompunere a hemoglobinei apar, în concentrații diferite, în lichidul amniotic.

Lichidul amniotic obținut prin amniocenteza transabdominală furnizează date prin structura sa fizică (culoare etc.), compoziția chimică și conținutul în celule descuamate vii ce provin fie din corpul fetal, fie din membrana amniotică.

Se studiază conținutul lichidului amniotic în creatină, uree, proteine și glucoză, substanțe estrogene, anticorpi, microorganisme, produși de dezintegrare a hemoglobinei prin explorare spectrofotometrică.

Transferul bilirubinei se face din plasma fetală din placentă, din suprafața fetală, din cordonul ombilical, în lichidul amniotic.

Analiza gazelor lichidului amniotic furnizează date ce sînt comparate cu cele ale sîngelui fetal și matern.

Examenul citologic din lichidul amniotic permite :

a) determinarea sexului prin cercetarea cromatinei Barr și a corpusculului fluorescent ;

b) determinarea cariotipului, inclusiv metoda fluorescenței selective și a bandajului evidențiat prin fermenți proteolitici, fluorescență și co. Giemsa ;

c) cultivarea celulelor amniotice urmată de aplicarea de metode citochimio-enzimatice calitative și cantitative, care permit detectarea prenatală a unor afecțiuni dismetabolice genetic determinate.

Electrocardiografia fetală constituie un mijloc foarte important de diagnostic și de supraveghere a stării fătului.

Activitatea electrică a cordului fetal se înregistrează cu ajutorul a 4 electrozi plasați pe suprafața pielii, deasupra fundului uterin. Un alt electrod este plasat pe sacru, electrodul de pămînt se așază pe coapsă. Problema principală tehnică constă în evitarea curenților de acțiune musculari și cardiaci ai mamei.

La embrion contracțiile cardiace apar la sfîrșitul celei de a 3-a săptămîni.

Dezvoltarea fono-cardio-tahicardiei permite supravegherea comportării fetale, mai cu seamă combinată cu înregistrarea presiunii intrauterine și intraamniotice despre care va fi vorba mai jos (cardio-tocometria).

În laboratorul de embriologie experimentală s-a lucrat cu electrocardiograme directe cu electrozi nepolarizabili, aplicați pe cordul unor feți de găină ținuți în microtermostat și în cameră ecranată. Printr-o metodă originală s-au putut produce malformații cardiovasculare iar traseele electrocardiografice obținute în asemenea cazuri, controlate morfopatologic, au arătat (în comparație cu martori normali) posibilitatea de a diagnostica prenatal anumite malformații ca : defecte septale, trilogia Fallot ș.a. Recunoașterea prenatală a acestor malformații ca și a multor altele, duce la luarea de măsuri intranatale și imediat

după naştere, atît în interesul ocrotirii mamei, cît şi în interesul menţinerii vieţii copilului (posibilitatea corectării chirurgicale a multor malformaţii justifică recunoaşterea lor prenatală).

Electroencefalografia fetală, prin aplicarea electrozilor vaginali, poate da indicaţii asupra unor suferinţe fetale în cazurile de compresiune sau traumatisme intranatale ale creierului.

Amnioscopia cu lumină rece este o metodă care permite vizualizarea prin colul uterin a pungii amniotice, a lichidului amniotic şi a unor părţi fetale. Prin amnioscopie se obţine în timpul cel mai scurt o apreciere calitativă a lichidului amniotic, a poziţiei fătului şi a stării lui. Se pot executa de asemenea fotografii color şi filmarea contracţiilor amniotice şi a mişcărilor impuse de acesta capului fetal.

Modificările de culoare ale lichidului amniotic, decelabile cu ajutorul amnioscopului, dau indicaţii în privinţa depistării suferinţei fetale sau a morţii fătului în uter. Principalele indicaţii pentru examenul amnioscopic sînt : sarcină cu termen depăşit, nefropatia gravidică, incompatibilitatea de Rh, diabetul zaharat, suspiciunea de făt mort etc.

Rezultatele examenului amnioscopic fixează atitudinea obstetricianului : declanşarea unui travaliu, operaţie cezariană sau atitudine de expectativă.

Amnioscopia prin aspiraţie permite recoltarea sîngelui fetal din pielea scalpului. În acest fel devine posibilă examinarea pH-ului, a concentraţiei CO_2 din sîngele fetal, cu alte cuvinte o explorare a stărilor de acidoză şi hipoxie ce însoţesc suferinţa fetală. Rezultatele microanalizelor din sîngele fătului dictează atitudinea obstetricianului. Din sîngele aspirat se mai pot obţine date asupra grupei sanguine fetale, a factorului Rh şi a stării hematiilor.

De asemenea trebuie menţionată o *metodă complexă de tocofilaxie*, adică supravegherea (monitorizarea) fătului în timpul naşterii, prin combinaţia electrocardiogramei, înregistrarea presiunii intrauterine şi microanaliza gazelor sîngelui fetal. Această metodă, folosită în clinicile obstetricale foarte avansate, necesită o aparatură pretenţioasă de înregistrare automată şi continuă a parametrilor amintiţi. Ea permite detectarea unor suferinţe fetale ce pot apărea în timpul naşterii şi bineînţeles hotărîrea intervenţiilor de urgenţă ce trebuie efectuate.

Din studiul literaturii de specialitate reiese că stabilirea diagnosticului pozitiv de malformaţie congenitală a produsului de concepţie în timpul vieţii intrauterine constituie o greutate deosebită şi pînă la ora actuală nu există o metodă certă care să poată stabili cu precizie existenţa unei anomalii congenitale în timpul vieţii intrauterine, în stadiile precoce de dezvoltare. Există păreri că prin dozări hormonale sau prin examene radiologice s-ar putea stabili prezenţa unor anomalii, în special cele ale sistemului osteoarticular, puse în evidenţă îndeosebi prin examinări radiologice.

În ultimul timp cercetări foarte recente vin să confirme posibilitatea diagnosticului de malformaţie chiar intrauterin, în special în cazul anomaliilor sistemului nervos prin dozarea alfa-1-fetoproteinei în lichidul amniotic. În continuare, redăm cîteva aspecte legate de această substanţă, metodele prin care se evidenţiază şi la ce rezultate ne putem aştepta.

În 1944, Pedersen descoperă în serul de vițel o proteină cu migrare electroforetică lentă, în poziția alfa. Acestei proteine, specifică țesuturilor tinere, îi dă numele de fetuină. Mai tîrziu, Bergstrand și Czar (1956) o pun în evidență în serul sanguin a 39 de fetuși, numai între săptămînile 1 și 19, proteina reprezentînd 10% din totalul proteinelor. În 1963, Abelev și colab., iar în 1967, Stamislawski și colab. au pus-o în evidență în serul șoarecilor și șobolanilor cu hepatoame induse experimental cu substanțe carcinogenetice. În 1964—1965, Tatarinov o semnalează pentru prima dată în serul unui adult cu hepatom, iar Mawas o detectează în cazurile cu hepatoame la copii. În prezent s-a stabilit prezența unor proteine cu migrare asemănătoare în serul fetușilor de la 12 specii de animale (Gitlin și Boesman, 1967). În literatură, această proteină poate fi întîlnită sub numele de : alfa-fetoproteină (cel mai frecvent), fetuina, alfa-globulina embriospecifică, antigen embrionar feto-specific.

După Bernstrand și Czar (1957), concentrația maximă a alfa-fetoproteinei (AFP) se întîlnește în săptămîna a 12-a și a 16-a de viață intrauterină. După această perioadă scade rapid pînă la naștere iar în post partum se mai poate doza cu mijloacele obișnuite, în serul copilului, pînă în săptămîna a 5-a.

Bazîndu-se pe această perioadă de existență a AFP și pe faptul că ea reapare patologic în unele neoplazii, dozarea ei devine metodă de diagnostic în cancerul hepatocelular și în teratoamele embrionare maligne. (Abelev 1967, Foli 1969, Masopust 1968, Tatarinov 1965). Abelev în 1968 constată că șoarecii sintetizează în timpul regenerării hepatice o fetoproteină care dă reacție imunologică încrucișată cu AFP de la șobolani și om.

Structura fizico-chimică a alfa-fetoproteinei

AFP decelată la pacienții cu cancer hepato-celular are o mobilitate electroforetică similară și dă reacții imunologice asemănătoare cu cea de la feți. Compoziția aminoacizilor este calitativ și cantitativ aproape identică. Fiecare este compusă dintr-un singur lanț polipeptidic, cu greutate moleculară între 48 000—72 000 cu constanta de sedimentare de 5 u S și timp de înjumătățire de 9 zile. Conțin în jur de 4% hidrați de carbon cu 2 moli de acid sialic pentru un mol de proteină (Rouslahti și colab., 1971). Prin digestia triptică s-au descoperit în ambele AFP-uri cca 30 de peptide care pe harta peptică au poziții aproape identice. Pourves și colab., 1969, folosind electroforeza în gel la pH 5, au găsit că AFP conține întotdeauna un singur component electroforetic, în timp ce fetoproteina provenită de la adultul cu carcinom hepatocelular poate prezenta patru componente electroforetice. Aceste componente pot fi eliminate prin tratament cu neuramidază și au fost considerate ca rezultat al diferitelor concentrații de acid sialic în moleculele de AFP. Purves și colab. (1970) consideră că scăderea acidului sialic diminuează antigenitatea AFP cu 30%. Concentrația acidului sialic în cele două AFP, după Rouslahti și Sepala, este identică.

Determinarea AFP. Există o multitudine de metode de determinare a AFP, care variază prin timpul de lucru și gradul de sensibilitate la cantitățile mici de AFP aflate în plasmă sau lichidul amniotic. Hirsch-Marie (1974) le-a sintetizat astfel :

Metode imunologice :

Imunoelectroforeza este o metodă cu sensibilitate redusă, evidențiind caracterul imunochimic al AFP. Valoarea minimă pe care o poate determina, este de 5—10 micrograme/ml ser.

Identificarea bidimensională Ouchterlony (dubla difuziune) este metoda uzuală de evidențiere. Se folosesc godeuri cu seruri de cercetat într-un rezervor central ce conține imunoserul anti-AFP pe un mediu de gel agaroză. În prezența AFP, la 12—18 ore, apare o linie de precipitare între rezervorul central și godeul respectiv. Limita de sensibilitate a metodei este de 1—3 micrograme/ml ser, fiind foarte specifică pentru hepatocarcinom (69% din cazuri) sau teratocarcinom (41% din cazuri). În cazul unui astfel de test pozitiv, se poate exclude cu certitudine orice alt diagnostic.

Electro-imunodifuziunea, utilizată pentru detectarea antigenului Australia, este folosită și pentru depistarea AFP. Precipitarea apare după 10—15 min. și are un înalt grad de sensibilitate, evidențiind cantități de 0,1—0,250 micrograme/ml ser.

Metode radioimunologice :

a) *Imunoautografia,* preconizată de Rowe și utilizată de Abelev. Metoda evidențiază valori ale AFP de 20—25 ori mai mici ca prin metoda Ouchterlony.

b) *Radioimunodozajul.* Această metodă este foarte sensibilă, putînd evidenția cantități foarte mici de AFP, de ordinul nenogramelor. Cu această metodă s-au identificat antigeni embrionari și în serul oamenilor normali.

Metode cantitative și calitative diverse : metoda imunochimică cantitativă Mancini și Laurell detectează valori de 0,5 micrograme/ml ser.

Metoda aglutinării pasive detectează valori de 0,03 micrograme/ml ser.

Reacția de fixare a complementului.

Latex-aglutinarea tinde să fie în ultimul timp folosită ca screening.

Loc de producere. În mod normal, secreția de AFP este apanajul țesuturilor embrionare. Ea este sintetizată de celulele parenchimatoase ale sacului vitelin și ficatul fetusului (Gitlin și Boesman, 1967 ; Gitlin, 1971). Ca o particularitate, se semnalează că la rechini locul de elecție în sinteză este tractul gastrointestinal, iar la păsări este sacul vitelin. Engelhardt și colab. (1969) constată că celulele Kupffer și celulele hematopoietice nu sînt AFP-secretoare. În a șasea săptămînă de viață intrauterină, în ficatul fetusului se observă cel mai mare număr de hepatocite AFP-secretoare. Concentrația maximă în serul uman fetal, de 3—4 mg/ml ser, a fost pusă în evidență în a 13-a săptămînă de viață intrauterină. În a 26-a săptămînă, concentrația scade odată cu scăderea numărului de hepatocite secretante.

AFP a fost pusă în evidență prin radioimunodifuziune și în serul indivizilor sănătoși, în doze de 4—12 nanograme la ml ser. De aseme-

nea, Tatsuya Ishiguro (1973) o evidenţiază şi în serul gravidelor, mai ales la cele cu sarcină gemelară, unde pozitivitatea testului este de 70%. Concentraţia în serul gravidelor depinde de vîrsta sarcinii, fiind de 302 nanograme/ml ser între lunile IV—VI, 103—505 nanograme/ml ser între lunile VII—IX, pentru ca după 3 săptămîni de la naştere să scadă progresiv, pînă la doze de ordinul unităţilor.

În anul 1972, Brock şi Soutclife evidenţiază valori crescute ale AFP în lichidul amniotic al femeilor gravide care au născut apoi copii cu anencefalie sau spina bifida.

Alfa-fetoproteina în obstetrică *

În anul 1972, Brock şi Soutclife evidenţiază valori crescute ale AFP în lichidul amniotic al femeilor gravide care au născut apoi copii cu anencefalie sau spina bifida, date confirmate apoi de Nevin şi colab. (1973), Leek (1973), Lorber (1973), Guibano şi colab. (1973), Purves şi colab. (1973) şi urmate de o serie de cercetări pentru precizarea valorii AFP în serul matern şi lichidul amniotic (LA), în scopul diagnosticului ante partum al malformaţiilor tubului neural.

În acest sens, Allan şi colab. (1973) cercetează AFP în lichidul amniotic prelevat prin amniocenteză transabdominală practicată în al II-lea trimestru al sarcinii. Valorile ridicate ale AFP erau prezente la gravidele care au născut deja feţi cu malformaţii ale tubului neural, spina bifida şi anencefalie. Aceste constatări permit autorilor supoziţia că şi sarcinile cercetate ar putea fi patologice. În acest sens ei recomandă selecţionarea gravidelor cu „risc“ în vederea dozării AFP din LA în persoana acelora ce au născut feţi cu malformaţiile amintite. Pe lîngă această dozare, pentru mai multă siguranţă în indicaţia de întrerupere a cursului sarcinii, autorii recomandă şi efectuarea ultrasonografiei şi a radiografiei pentru depistarea intrauterină a malformaţiei. Cu aceste metode, diagnosticul intrauterin de malformaţie a putut fi pus între săptămînile 16—18 de gestaţie.

Bock şi Soutclife (1973) constată valori mai crescute ale AFP din LA în cazurile de anencefalie, faţă de cazurile cu spina bifida, între săptămînile 25 şi 35 ale gestaţiei.

Allan şi colab. (1973) observă că, în afara cazurilor cu malformaţii ale tubului neural, AFP este mărită şi în unele cazuri de avort spontan: în aceste cazuri valorile crescute ale AFP au fost asociate, de obicei, cu o maceraţie extinsă a fătului. Un singur caz fără maceraţia fătului a fost comunicat şi acesta fiind un avorton cu meningoencefalocel frontal.

În aceste cazuri, apariţia AFP în LA este posibilă prin difuziunea din făt după autoliză.

Tatsuya Ishiguro (1973), examinînd valoarea AFP în serul gravidelor cu sarcină gemelară, constată o creştere semnificativă a acestora, ceea ce pe autor îl face să reducă din importanţa prezenţei AFP

* Lazăr Lucian: Alfa-feto-proteina în practica obstetricală, U.S.S.M., 1977.

în serul matern în sarcina timpurie, ca indicator al unei malformaţii a tubului neural fetal.

Mergîndu-se pe linia descoperirii unor elemente mai semnificative de diagnostic intrauterin a malformaţiilor tubului neural, Macri şi colab. (1974), prin metode imunologice, detectează urme de beta-proteine ale lichidului cerebrospinal în lichidul amniotic. Autorii sugerează că proteinele lichidului cerebro-spinal cu greutate moleculară 31 000 în mod normal sînt absente sau nedecelabile în LA. Prezenţa lor sugerează închiderea incompletă a canalului neural; detectarea lor în LA se face după vîrsta de 14 săptămîni a sarcinii.

Wald şi Brock (1974), Brock şi Bolton (1974) atrag atenţia că prelevarea de LA din sarcinile timpurii comportă o tehnică dificilă, care atrage după sine o serie de riscuri atît pentru făt cît şi pentru mamă. În acelaşi timp, dozarea AFP din LA nu se recomandă să fie făcută decît la acele gravide care în antecedente au născut feţi cu malformaţii ale sistemului nervos central şi, deci, ar prezenta un risc de anencefalie. Aceasta ar fi o metodă mult prea limitată faţă de larga majoritate a anencefaliei şi spinei bifida, care nu au o istorie care să-l alerteze pe obstetrician.

Yen, Mahon (1973), citaţi de Wald (1974), arată că mai mult de 90% din feţii ce au anencefalie sau spina bifida se nasc din mame care nu au în antecedente feţi cu astfel de malformaţii. Brock (1974) arată că ultrasonografia este capabilă să depisteze malformaţii intrauterine, dar nu poate fi aplicată la toate femeile gravide şi pînă în prezent nu dă rezultate satisfăcătoare în diagnosticul spinei bifida la sarcinile timpurii. De aceea, autorii propun dozarea AFP în plasmă şi, respectiv, în LA la gravide.

Wald şi Brock (1974), privind critic valabilitatea dozărilor, arată că valorile AFP din serul sanguin pot atrage atenţia asupra existenţei malformaţiei. Acest lucru se va putea face doar atunci cînd nivelul normal al AFP va fi bine stabilit în diferitele etape ale sarcinii şi vor fi disponibile mai multe date cu privire la nivelul AFP din serul sarcinilor afectate.

Am arătat anterior rolul pe care-l are punerea în evidenţă a alfa$_1$-fetoproteinei în lichidul amniotic în precizarea prenatală a unor anomalii ale sistemului nervos.

În continuare, redăm aprecierea preconcepţională, prenatală, a riscului malformativ.

Aprecierea preconcepţională, prenatală a riscului malformativ (sfatul genetic)

Sfatul genetic este un act medical care angajează responsabilitatea medicului la fel ca şi diagnosticarea unui abdomen acut, sau ca tratamentul unui infarct miocardic. A omite să-i previi pe părinţii unui copil atins de fibroză chistică a pancreasului, de hiperplazia congenitală a suprarenalelor, că aceste afecţiuni riscă să apară la un nou copil, constituie o greşeală profesională. Sfatul genetic trebuie să aibă 3 obiective importante :

1. Să răspundă la întrebările asupra riscului repetării anomaliei prezente în familie la următoarele naşteri.

2. Să pună în alertă medicul practician asupra riscului anomaliei genetice la următoarele naşteri, facilitînd stabilirea precoce a diagnosticului şi tratamentului.

3. Să reducă proporţia naşterilor într-o colectivitate la care se constată o predispoziţie genetică pentru o anumită genă patologică. Cu alte cuvinte, sfatul genetic înseamnă să fixezi probabilitatea unui eveniment ca : naşterea unui copil bolnav, bazîndu-se pe tipul unei căsătorii, fenotipurile soţilor, antecedentele lor familiale, prin întocmirea unui arbore genealogic.

Se cunoaşte că 3—4 din 100 nou-născuţi sînt purtători de anomalii care depind mai mult sau mai puţin de ereditate. Există, deci, pentru cupluri un risc ereditar de a avea un copil bolnav, risc care merită să fie apreciat de medic. Acesta este de fapt obiectul sfatului genetic şi împrejurările în care este el mai des solicitat.

O altă împrejurare, mai puţin frecventă, este proiectul de căsătorie, viitorii soţi se întreabă asupra descendenţei lor fie pe motivul legăturii de rudenie, fie că unul din ei sau amîndoi sau membrii din familiile lor sînt purtători ai unei anomalii efectiv transmisibile ori bănuită astfel. Asemenea întrebări se pun medicului de obicei după căsătorie. Uneori nu există nimic în antecedente care să neliniştească cuplul respectiv, dar apariţia unui eveniment deosebit în sarcină îl face pe medic să devină neliniştit în privinţa copilului aşteptat. Uneori sfatul genetic este cerut fără motiv de unii logodnici scrupuloşi, ba chiar anxioşi, care caută un fel de asigurare de sănătate pentru copiii lor, la fel cum contractează şi asigurarea pe viaţă.

Cererea sfatului genetic trebuie să fie şi este, în unele părţi, din ce în ce mai largă. Aceasta se datoreşte în primul rînd schimbării atitudinii faţă de naşteri, în sensul controlării numărului lor, iar pe de altă parte, grija deosebită de a scăpa pe copii de anumite handicapuri sau infirmităţi care îi pot afecta. Această posibilitate de risc poate fi apreciată prin două metode :

1. Prima se referă la legile eredităţii şi se aplică la caracterele unifactoriale.

2. A doua constă în a transpune în cazul particular nişte date culese de la populaţie, de aceea riscul considerat astfel este empiric. Aceasta se utilizează pentru caracterele multifactoriale care depind de ereditate şi de mediul şi pentru bolile prin aberaţii cromozomice.

Sînt unele malformaţii congenitale accidentale, care nu riscă să se reproducă, cum sînt cele virale (rubeolă, intoxicaţii cu thalidomidă, androgeni, antimitotice, radiaţiile ionizante, radiografii de bazin, frecvent întîlnite şi care trebuie evitate).

În toate cazurile sfatul genetic trebuie să fie fondat pe un diagnostic precis al anomaliei, iar pentru a se putea pronunţa asupra cuplului, medicul trebuie să dispună de un dosar medical complet asupra cuplului şi a familiei acestuia. Este absolut necesar ca toţi copiii născuţi morţi sau decedaţi la scurt interval după naştere să fie autopsiaţi, să li se determine cariotipul. S-ar impune, în unele situaţii, fotografierea şi radiografierea feţilor, mai ales în caz de nanism letal,

pentru a putea diferenţia, de exemplu, acondroplazia rar răspunzătoare de moartea la naştere, care se datoreşte unei mutaţii dominant autosomală de o acondrogeneză, afecţiune recesiv autosomală sau de un nanism thanatofor uneori familial, date absolut necesare pentru a da un sfat genetic util părinţilor.

Primul timp al sfatului genetic este aprecierea riscului, care poate fi făcută cu uşurinţă sau cu dificultate, de la caz la caz. Aprecierea este relativ uşoară cînd diagnosticul afecţiunii este stabilit şi cînd fondul ereditar în cauză este cunoscut.

Caractere monofactoriale

Se cunosc mai mult de 1 000 caractere monofactoriale, însă cea mai mare parte din ele sînt foarte rare. În acest grup de boli un prognostic genetic mai precis poate fi avansat.

Pentru caracterele dominant autosomale, teoretic, numai descendenţii subiecţilor bolnavi sînt expuşi la un risc de 1 la 2. Acest lucru este valabil numai pentru caracterele cu manifestare regulată (cataracta congenitală).

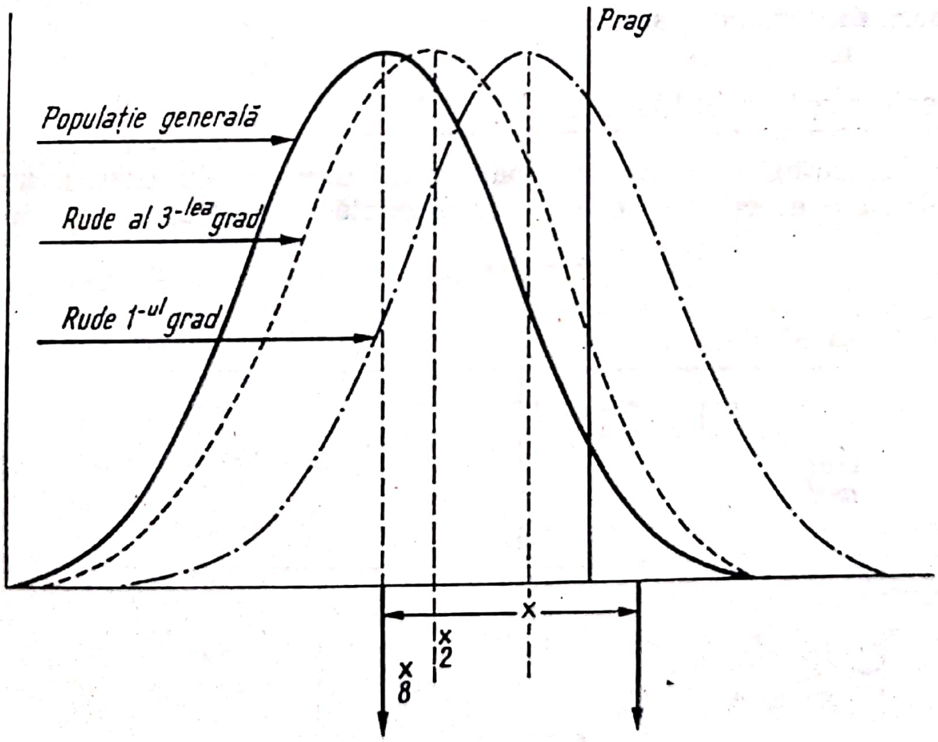


Fig. 286 — Model al eredităţii poligenice cu prag. Dincolo de prag, subiecţii sînt atinşi ; „X" măsoară distanţa care separă media subiecţilor atinşi de aceea a populaţiei (d.E.M.C.).

Dacă un copil este atins de o afecţiune dominantă cu manifestare regulată şi dacă părinţii sînt normali, se poate evoca prezenţa unei mutaţii. Riscul pentru fraţii lui este 0, în timp ce pentru copiii săi va fi 1 la 2 (fig. 286). Cu toate acestea, este destul de greu în asemenea situaţii să se elimine cu certitudine o manifestare neregulată a genei.

Desigur, dacă părinţii aparţin unei familii numeroase, ai cărei membri sînt sănătoşi, dacă ei au mai dat naştere la copii sănătoşi înaintea subiectului atins, ipoteza unei mutaţii devine probabilă, însă o rezervă se impune oricum. Aşa ar fi, de exemplu, retinoblastomul bilateral, în care cel mai des este vorba despre o mutaţie cu un risc 1 la 2 pentru copiii subiecţilor atinşi, însă studierea grupurilor de fraţi a arătat că uneori 2 copii atinşi, sau mai mulţi, se puteau naşte din părinţi sănătoşi şi că în aceste cazuri era vorba despre o manifestare inopinată a unei gene transmise pînă aici într-un mod latent. În aceste condiţii, riscul pentru alţi copii se situează între 5—10%.

Teoretic, toţi subiecţii normali aparţinînd unei familii în care se transmite un caracter dominant trebuie să nu aibă decît copii normali. Acest lucru are loc numai atunci cînd manifestarea genei este regulată, de unde rezultă necesitatea unui studiu atent al familiei, pentru a ne asigura că unii subiecţi atinşi de boală nu s-au născut din subiecţi normali. O problemă importantă este, în acest domeniu, debutul tardiv al unor afecţiuni cum ar fi : corneea Huntington ori miotonia Steinert.

Fiul sau fiica unui subiect atins de boală are o probabilitate de 1 la 2 să fie el însuşi atins, însă afecţiunea sa se poate demasca în timpul fondării familiei, în timpul procreării, cînd eventual a transmis gena unora dintre copiii săi.

Caractere recesive autosomale (fig. 287)

În principiu, sînt expuşi doar copiii unui cuplu care a avut deja un copil cu o afecţiune recesiv autosomală, iar riscul este de 1 la 4.

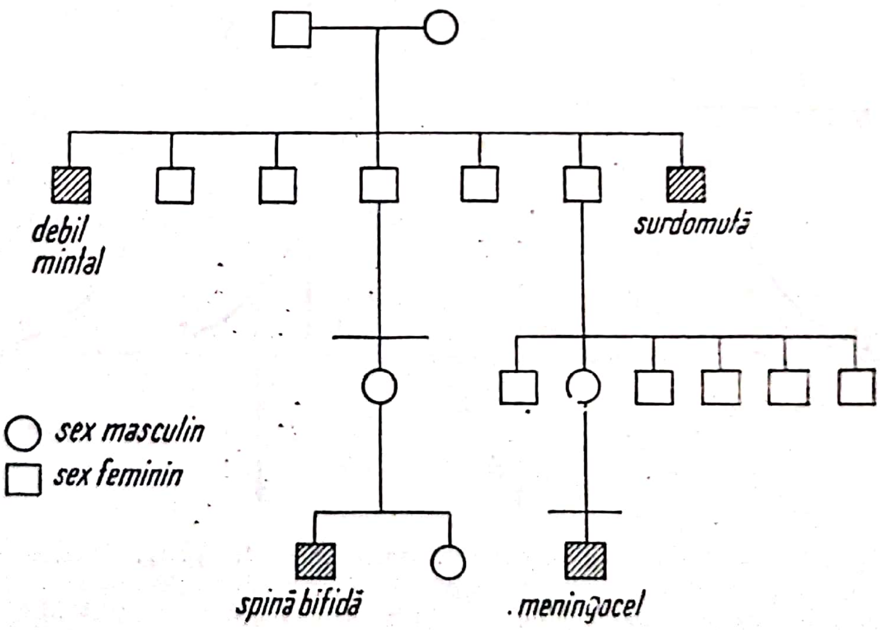


Fig. 287 — Transmitere ereditară recesivă.

În schimb, descendenţii unui subiect cu afecţiune şi rudele sale de sînge nu sînt decît foarte puţin expuse. Ei vor fi fenotipic normali, cu excepţia cazului în care soţul nu este el însuşi heterozigot pentru genă.

Probabilitatea de a avea un copil afectat depinde de frecvenţa heterozigoţilor în populaţie şi este, în general, sub 1%, cu excepţia cazurilor de căsătorii consanguine.

O problemă particulară priveşte căsătoria între subiecţi homozigoţi pentru aceeaşi genă recesiv autosomală, în care toţi copiii vor fi afectaţi. Astfel, 2 surzi avînd o formă recesivă sigură nu ar trebui să aibă copii surzi, în realitate numai unii au copii normali, alţii au şi copii surzi şi copii normali, datorită faptului că nu toţi au aceeaşi varietate de surzenie.

Caractere recesive legate de sex

În acest caz, băieţii sînt expuşi riscului în grad mai mare, deoarece se nasc din mame care transmit afecţiunea. În aceste cazuri, răspunsul celui care dă sfatul genetic depinde de posibilitatea de a le recunoaşte. Uneori, este uşor din datele familiale obţinute, femeia avînd un fiu sau un frate afectat de o boală. Sora unui miopat ori a unui hemofil este transmiţătoare. Primul hemofil ori primul miopat născut într-o familie este rezultatul unei mutaţii recente : în acest caz, fraţii săi vor fi scutiţi de afecţiune, dar mama lor este transmiţătoare şi purtătoare a unei gene latente. În această situaţie, compoziţia familiei ne furnizează date importante şi este necesară depistarea heterozigoţilor.

Cu toate acestea, dacă prognosticul este posibil în 90% din cazuri pentru miopatia Duchesne de Boulogne, datorită dozajului de creatinfosfokinază şi mai ales a difeniloxidazelor plachetare, constatăm că în hemofilie prognosticul rămîne destul de nesigur. Toţi copiii unui hemofil vor fi normali, fiii lui cu cromozomul — y — vor avea descendenţi normali, toate fiicele sale vor fi transmiţătoare deoarece ele primesc cromozomul — x — purtător al genei şi nu pot avea fii afectaţi.

Caractere mulifactoriale

În aceste cazuri, riscul nu se stabileşte plecînd de la legile lui Mendel, ci pornind de la o anchetă amănunţită. Astfel, dacă se prezintă un cuplu care a dat naştere unui copil anencefal sau cu spina bifida, medicul poate răspunde în felul următor : riscul de a avea un alt copil anencefal sau cu spina bifida este de 2—3% sau de 25 ori mai mare ca în populaţia generală. Acest risc este mai mare în Anglia, Irlanda de Nord faţă de Franţa. După naşterea a doi copii anencefali, riscul creşte la 10%. Riscul de a da naştere la un al doilea copil cu fantă labială este de 5%, pentru părinţi sănătoşi, fără antecedente familiale. Riscul este la fel pentru copiii unui subiect afectat, riscul de repetare este însă mai mare dacă primul copil afectat este purtătorul unei forme de fantă labială bilaterală severă şi dacă este fată. Riscul creşte la 15% după al doilea copil afectat. Diabetul zaharat s-ar încadra în categoria caracterelor multifactoriale.

Este important să se facă cariotipul fiecărui copil bănuit de o aberație cromozomială, chiar dacă diagnosticul clinic este evident. Aceasta ne ajută în sensul de a-i putea liniști pe părinți. Se cunoaște că aceste anomalii au loc mai frecvent ca un accident al meiozei, iar

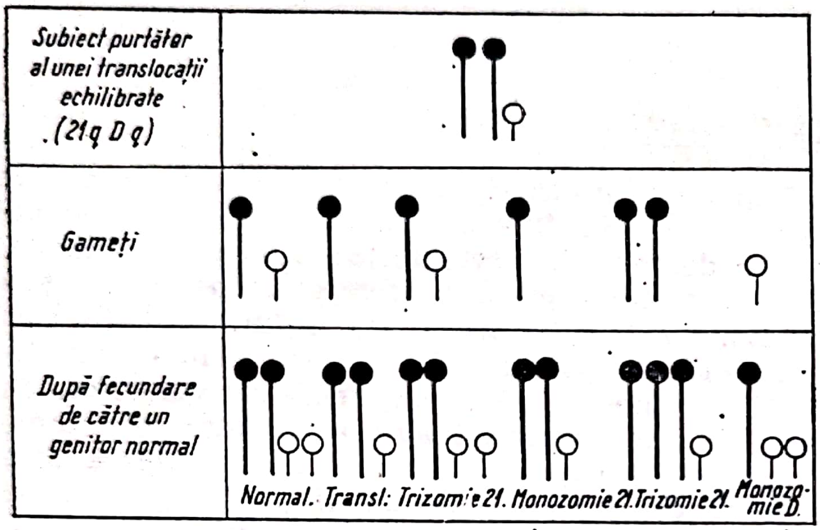


Fig. 287 bis — **Meioză** la un subiect purtător al unei translocații echilibrate (21 q D q). Originea centromerului cromozomilor fuzionați nu este cunoscută.

riscul de repetare este nul. Statisticile par a arăta, totuși, că în trizomia 21 liberă (47 xy, 21+) riscul nu este nul, ci de ordinul 1—2% pentru o femeie care a avut deja un copil afectat. Descoperirea unei remanieri de structură la un copil cu trizomie 21 translocată, 46 t (Dq 21q) 21+ trebuie să ne facă să determinăm cariotipul părinților. O dată din două cazuri vom găsi o translocație echilibrată 45 t (Dq 21q) iar descendența va fi expusă, deoarece riscul de a avea un copil trizomic este de 1 la 3 (fig. 287 bis).

Statisticile arată că, în realitate, riscul este de 16% cînd mama poartă translocația și numai de 5% cînd este vorba despre tată. Descoperirea unei asemenea translocații echilibrate impune examenul cariotipului mamelor, familiei susceptibile de a o fi moștenit. O problemă deosebită este aceea a unui subiect avînd o translocație între 2 cromozomi 21,45 t (21q, 21q) ai cărui copii vor fi toți trizomici 21. Au fost observate și alte translocații transmisibile : translocația t (13 q, 14 q), trisomia 21 prin efect intercromozomic, translocație reciprocă cu un risc de 20% pentru descendenți.

Un studiu prospectiv făcut de J. și A. B o u e arată că femeile care au prezentat avorturi au avut o fecunditate bună de 80%, au născut un copil mai tîrziu, iar procentul copiilor malformați nu era mai mare ca în populația generală (2%), procentul avorturilor ulterioare fiind mai mare cînd cariotipul era normal : 23% față de 16%. Indicația pentru determinarea cariotipului nu este numai la copiii cu sindroame bine individualizate ca : trizomia 21, 13, 18, delețiunea brațului scurt

sau lung al cromozomului 18, deleţiunea braţului scurt al cromozomului 5, ci şi la copiii avînd mai multe malformaţii ori atinşi de arierare mintală, mai ales dacă se asociază şi cu malformaţii.

Determinarea cariotipului este necesară la cei 2 soţi, cînd femeia a prezentat mai multe avorturi.

Anomaliile cromozomilor sexuali nu trebuie bănuite cînd ne aflăm în faţa unei ambiguităţi sexuale, ci înaintea unui nanism, a unor malformaţii diverse, a unei amenorei primare (sindromul Turner, XO), a unei sterilţiăţi masculine (sindromul Klinefelter XXY), a unei întîrzieri mintale. Ambiguităţile organelor genitale externe nu sînt datorate unor anomalii cromozomice decît în unele disgenezii gonadice mixte XX/XO. În prezenţa unei ambiguităţi sexuale la naştere, se cuvine să rezervăm sexul pe declaraţia de naştere şi să studiem cromatina nucleară : totuşi, ulterior, va depinde de cauza şi de starea anatomică a organelor genitale, mult mai mult decît sexul cromozomic.

Aprecierea riscului nu este totdeauna aşa de uşoară. Diagnosticul afecţiunii poate fi precis, însă această afecţiune poate fi interpretată ereditar diferit, iar studiul genealogic poate să nu ne ajute în nici un sens. Poate fi vorba în aceeaşi măsură despre malformaţii, pentru care nu dispunem de date statistice suficiente pentru a degaja un risc empiric, aceasta mai cu seamă în cazul malformaţiilor digestive ori al unor malformaţii vertebrale complexe pentru care riscul de recurenţă este fără îndoială mic şi înaintea cărora sîntem tentaţi să formulăm un prognostic favorabil.

Avem situaţii cînd diagnosticul rămîne imprecis, însă datele familiale permit să se întrevadă riscul : afecţiune dominant autosomală în caz de transmitere verticală, afecţiune recesiv autosomală, de exemplu cînd un cuplu a pierdut 2 copii în aceleaşi condiţii sau cînd doi soţi înrudiţi au avut unul sau mai mulţi copii encefalopaţi.

Una dintre problemele cele mai dificile este aceea a arierării mintale, a unor microcefalii ori hidrocefalii. Pentru arierarea mintală trebuie luate în considerare două situaţii diferite : debilitatea mijlocie şi arierarea profundă. Studiul distribuirii factorului în familiile de debili sugerează că este vorba de un caracter multifactorial şi, prin aceasta acest grup se integrează curbei de distribuţie a inteligenţei în populaţie, de unde dispersia factorului Q.J. al copiilor născuţi dintr-un cuplu de debili. Chestiunea se prezintă în mod diferit în cazul arierării mintale profunde, ale cărei cauze sînt multiple (traumatisme obstetricale, infecţie perinatală, embriofetopatie, aberaţii cromozomice, maladii genice adesea recesive). Se remarcă faptul că părinţii unui idiot, dacă sînt ei înşişi debili, au un risc mai ridicat de a da naştere la alţi idioţi şi, la fel, unor debili profunzi.

O problemă puţin mai diferită este aceea a maladiilor prin efect matern. Este vorba despre un grup de boli în care genotipul mamei condiţionează apariţia unei afecţiuni la copil. Aici grupăm : incompatibilităţile feto-materne, malformaţiile din mame fenilcetonurice, din mame diabetice ori epileptice, la care se mai adaugă şi medicaţia antiepileptică folosită în sarcină.

Luînd toate acestea în considerare, sfatul genetic, cu toate lacunele şi insuficienţele sale, are un caracter liniştitor în măsura în care riscul

real este în general inferior riscului imaginat de către cei care solicită consultația. Nu trebuie să se limiteze la aprecierea unui risc statistic și este necesar să avem în vedere și posibilitatea unui diagnostic antenatal al anomaliei, acolo unde este posibil. Diagnosticul antenatal trebuie să depisteze în uter afecțiunea de care este periclitat produsul de concepție, pentru a liniști cuplurile care au dat naștere copiilor cu handicapuri genetice, mai ales cu anomalii cromozomiale de tipul trizomiei 21 libere.

În acest sens amniocenteza, care se execută de predilecție în săptămînile 14, 16, 18, permite punerea în evidență a unor metaboliți ori enzime din lichidul amniotic, fie prin culturi de celule amniotice, pentru a depista o anomalie cromozomică ori o eroare congenitală de metabolism, fie prin determinarea sexului fătului. Se poate determina alfa-feto-proteina din lichidul amniotic care permite un diagnostic prenatal al anencefaliei și spinei bifida.

Este cunoscut că factorii etiologici preconcepționali, prenatali, genetici sau de mediu extern sau intern, pot avea efecte diferite de cele letale în perioada preconcepțională (sterilitate) sau în viața intrauterină (avort spontan sau moartea fătului în uter), ele constituind eșecuri ale reproducerii umane datorită excluderii celulelor germinative și produselor de concepție grav afectate.

Alteori acțiunea acelorași factori nu este atît de puternică și putem asista la nașteri premature sau la apariția unor malformații congenitale. Pentru obstetricieni, este de o importanță capitală atît lupta împotriva avortului și nașterii premature, cît și împotriva malformațiilor congentiale care știm că ocupă un loc preponderent în mortinatalitate, mortalitate perinatală, și mortalitate infantilă.

Din analiza cazuisticii noastre pe 15 ani, reiese că malformațiile congenitale și ereditare au o incidență în mortinatalitate de 15,3%; ponderea malformațiilor în mortalitatea neonatală precoce a oscilat între 25% în 1960 și 8,3% în 1971. Analiza cazuisticii noastre arată că incidența malformațiilor în mortalitatea perinatală a fost de 11,5%.

În continuare, vom detalia cîteva aspecte particulare de care trebuie ținut cont în acordarea sfatului genetic.

Ereditate dominant-autosomală

Un caracter dominant autosomal se manifestă la un subiect purtător al unei gene patologice în stare heterozigotă Aa (fig. 288). Subiecții prinși, băieți sau fete, se nasc întotdeauna dintr-un părinte purtător al caracterului și dintr-unul normal, acesta din urmă fiind homozigot pentru alela normală (aa), iar cel dintîi heterozigot pentru gena dăunătoare (Aa). În descendența unui subiect atins se găsește în medie un subiect atins la un subiect sănătos. Un subiect sănătos nu are decît copii sănătoși, transmiterea caracterului patologic se face vertical, din generație în generație (fig. 289).

Oricum, în unele cazuri o afecțiune despre care se știe de altfel că este determinată de o genă dominantă apare în mod izolat într-o familie: părinții și rudele de sînge sînt sănătoși. Dacă gena răspun-

zătoare are o manifestare regulată, ne putem gîndi că este vorba de o mutaţie recentă ; după M o r c h, aceste mutaţii ar fi altfel responsabile de 8 acondroplazii din 10. Dacă un subiect purtător al unei gene mutante

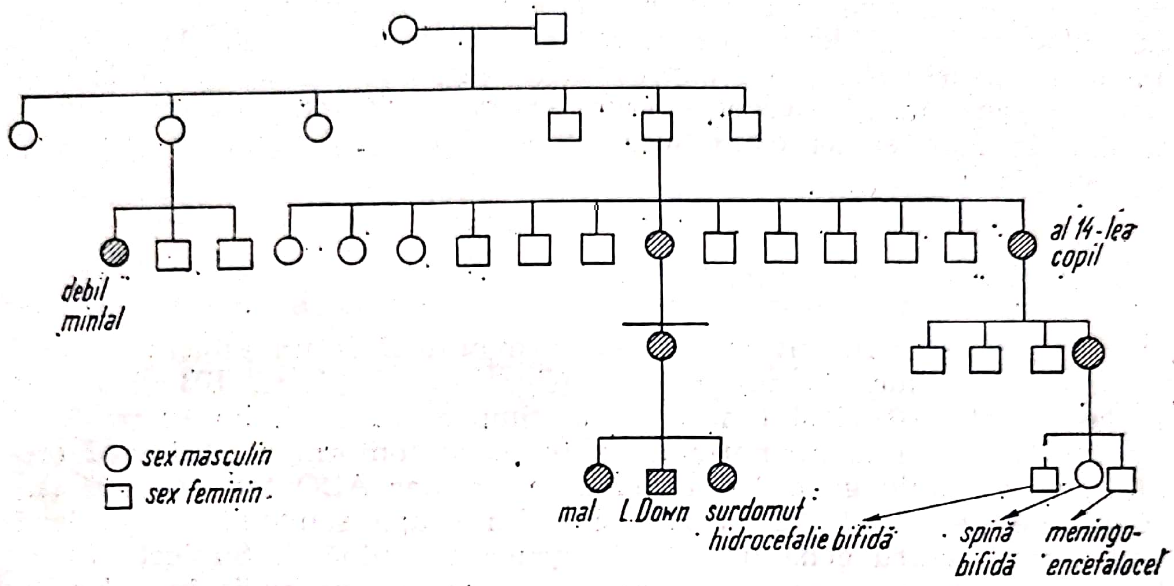
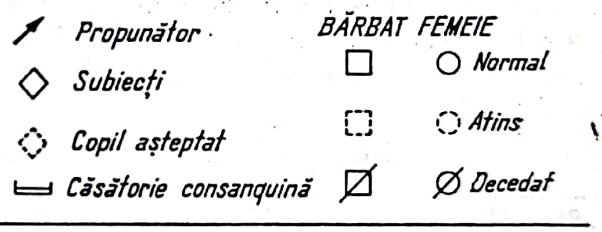


Fig. 288 — Transmitere dominantă.



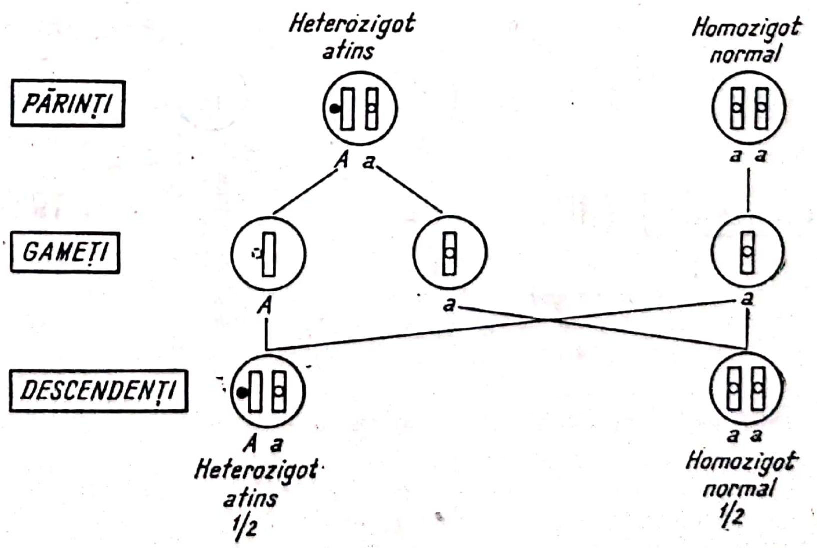


Fig. 289 — Ereditate dominantă autozomică (descendenţa unui subiect atins).

poate transmite odată din două afecţiunea descendenţilor săi, rudele sale de sînge născute după el nu sînt expuse.

O genă dominantă nu se manifestă întotdeauna la subiecţii care îi sînt purtători. Se spune uneori că penetranţa genei este incompletă.

Aceasta ţine de faptul că gena suferă influenţa unor factori modificatori, sau este vorba despre alte gene, ori de factori ambianţi ; proporţia subiecţilor atinşi este atunci sub $^1/_2$. De asemenea, dacă tulburarea observată este mai mult sau mai puţin importantă după subiecţii atinşi, se vorbeşte despre expresivitate variabilă a genei. De fapt termenii de penetranţă şi de expresivitate variabilă nu se aplică în mod necesar genei însăşi, deoarece gena observată depinde mai degrabă de mediul în care ea îşi exercită acţiunea şi de mijloacele de observare de care dispunem.

Ereditate recesivă autosomală

Un caracter recesiv autosomal se manifestă la un subiect al genei patologice în stare homozigotă bb (fig. 290). Subiecţii BB şi Bb au acelaşi fenotip (B) şi sînt normali, în timp ce subiecţii bb au un fenotip (b). Unele caractere normale se transmit conform acestui mod ereditar, de exemplu gena 0 din grupul eritrocitar ABO este recesivă (subiecţii de genotipul AO şi AA sînt din grupa sanguină A, subiecţii homozigoţi pentru gena 0 sînt din grupa sanguină 0. Subiecţii atinşi, băieţi şi fete, se nasc în general din 2 părinţi normali, însă heterozigoţi pentru genă (Bb). După naşterea unui prim copil atins de boală, în medie 1 la 4 copii este atins în rîndul fraţilor. Descendenţa subiecţilor bolnavi şi a rudelor lor de sînge este în general neafectată. Transmiterea caracterului adesea puţin frecvent, se face în general orizontal la nivelul fraţilor.

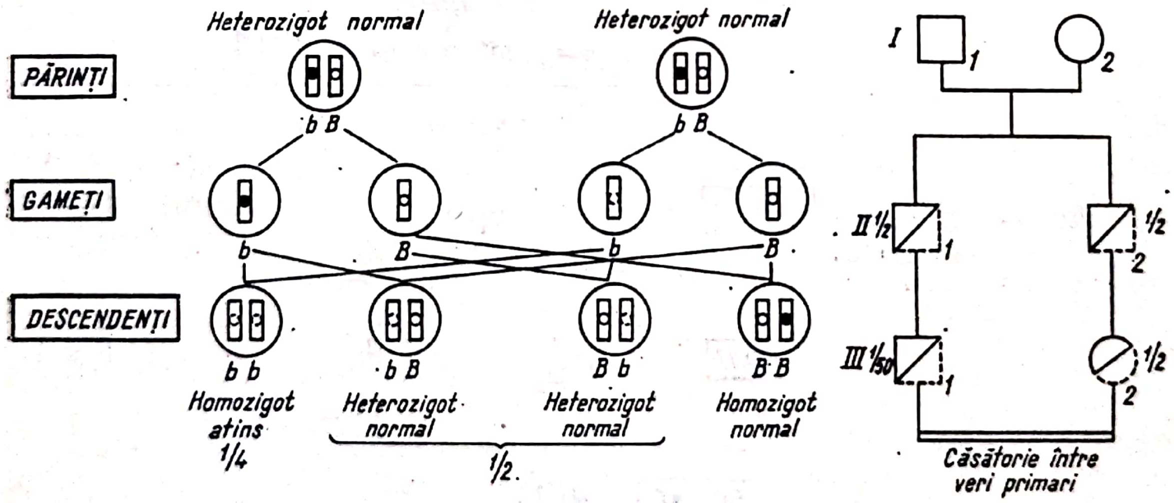


Fig. 290 — Ereditate recesivă autozomală ; descendenţa a doi heterozigoţi.

Descendenţa subiecţilor atinşi

Dacă un subiect atins bb se căsătoreşte cu un subiect normal, acesta poate să fie ori homozigot normal BB, ori heterozigot Bb ; copiii săi vor fi cu toţii normali, însă heterozigoţi în primul caz (bb+BB+Bb) şi atinşi în proporţie de jumătate ca fiind homozigot în al doilea caz

(bb+Bb—$^1/_2$ bB+$^1/_2$ bb). Probabilitatea primei căsătorii este de 50 ori mai ridicată decît aceea a celei de a doua, dacă frecvența heterozigoților este de 1/50.

În schimb dacă un subiect atins bb se căsătorește cu un subiect atins de aceeași afecțiune și homozigot pentru aceeași genă bb, toți copiii vor fi atinși (bb+bb—bb).

Descendența rudelor de sînge sănătoase

Probabilitatea ca o rudă de sînge sănătoasă a unui subiect atins, născută din părinți normali, însă heterozigot pentru genă, să fie ea însăși heterozigotă Bb asemenea părinților, este de $^2/_3$. Nu va avea un copil atins decît dacă se căsătorește cu un subiect heterozigot pentru genă (Bb). Astfel, probabilitatea pe care o are o rudă de sînge sănătoasă să contracteze o asemenea căsătorie, depinde în mod direct de frecvența heterozigoților.

Căsătorii consanguine

Faptul că 2 subiecți sînt înrudiți (consanguin) mărește probabilitatea ca ei să fie heterozigoți pentru o genă dăunătoare pe care au primit-o atît unul cît și celălalt de la un strămoș comun. Probabilitatea ca o căsătorie contractată la întîmplare să aibă loc între heterozigoți este de $1/50 \times 1/50 = 1/2\,500$, dacă frecvența heterozigoților Bb este de 1/50.

Ereditate legată de cromozomul X

Sexul feminin posedă 2 cromozomi X, sexul masculin un cromozom X și un cromozom Y; celulele reproducătoare ale femeii conțin toate un cromozom X, în timp ce bărbatul formează două tipuri de gameți după cum aceștia conțin X sau Y, spermatozoidul purtător al cromozomului X va da prin unire cu ovulul o fată, în timp ce cromozomul Y va da un băiat. Conform mecanismului meiozei, se așteaptă de la fecundare un număr egal de băieți și fete. În realitate nu se cunoaște procentul de masculinitate primară, adică raportul dintre numărul de ouă masculine și numărul total de ouă, însă el pare net peste $^1/_2$; procentul de masculinitate la naștere (numărul de băieți raportat la numărul de copii) este în mod semnificativ mai mare de 0,5 (0,515). Aceste fapte nu au fost explicate satisfăcător pînă în prezent.

Vorbim de un caracter legat de sex dacă el este determinat de o genă localizată pe cromozomul sexual. Se cunoaște că cromozomul Y are un rol masculinizant și este indispensabil diferențierii testiculelor în momentul embriogenezei. Bărbații afectați transmit caracterul tuturor fiilor lor, deoarece ei își primesc cromozomul Y de la tatăl lor, toate fetele fiind normale deoarece primesc de la el cromozomul X.

Ereditate recesivă legată de sex

O genă recesivă legată de sex se manifestă întotdeauna la sexul masculin, bărbatul neposedînd decît un cromozom X, în timp ce sexul feminin dă posibilitatea să se manifeste doar în stare homozigotă. Subiecţii afectaţi, de sex masculin, se nasc cel mai des dintr-o unire

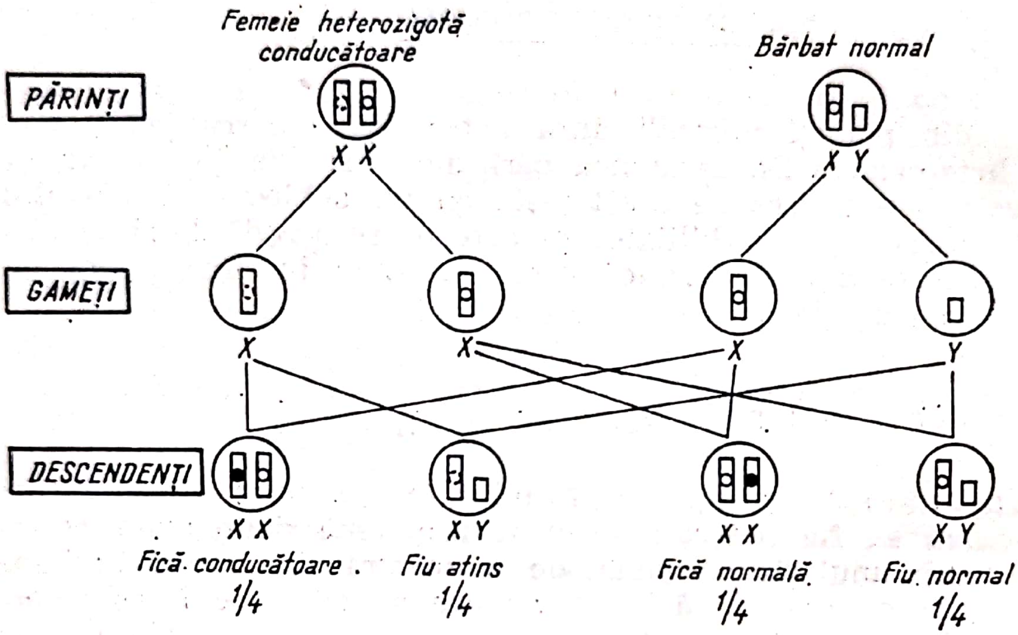


Fig. 291 — **Ereditate recesivă legată de sex ; descendenţa unui bărbat atins şi a unei femei conducătoare.**

între o femeie heterozigotă pentru genă (transmiţătoare) însă în aparenţă normală şi un bărbat normal (fig. 291).

În rîndul fraţilor bolnavului, un frate din doi este afectat, toate surorile fiind normale, însă una din două este transmiţătoare. Nu se găsesc subiecţi afectaţi decît pe liniile materne (doar bărbaţii sînt purtători ai caracterului).

Nu există niciodată transmitere tată-fiu, bărbaţii afectaţi vor avea doar copii normali, dar dacă descendenţa fiilor care au primit cromozomul Y de la tată este neatinsă, toate fiicele vor fi transmiţătoare deoarece au primit de la el cromozomul X purtător al genei dăunătoare şi vor putea avea fii afectaţi de boală. Afectarea exclusivă a băieţilor este un caracter care nu poate fi nici absolut, nici obligator al eredităţii legate de sex. El ţine doar de marea raritate a căsătoriilor care pot să dea femei homozigote pentru gena respectivă. Aceste căsătorii privesc de fapt o femeie transmiţătoare şi un bărbat afectat.

Din această căsătorie se vor naşte 4 categorii de indivizi în proporţie egală : fiice transmiţătoare, fiice afectate, fii afectaţi şi fii normali (fig. 292). O boală recesivă legată de sex poate să nu afecteze decît pe un singur membru al familiei, fiind vorba despre un caz izolat cu transmitere a unei gene dăunătoare într-un mod latent, peste mai

multe generații (riscul este de 1 la 4 pentru o altă naștere), sau despre o mutație într-un gamet matern (riscul de repetare este atunci 0 pentru rudele de sînge).

Modul recesiv legat de sex este unul dintre cele mai ușoare de recunoscut pentru că nu există niciodată vreo transmitere tată-fiu.

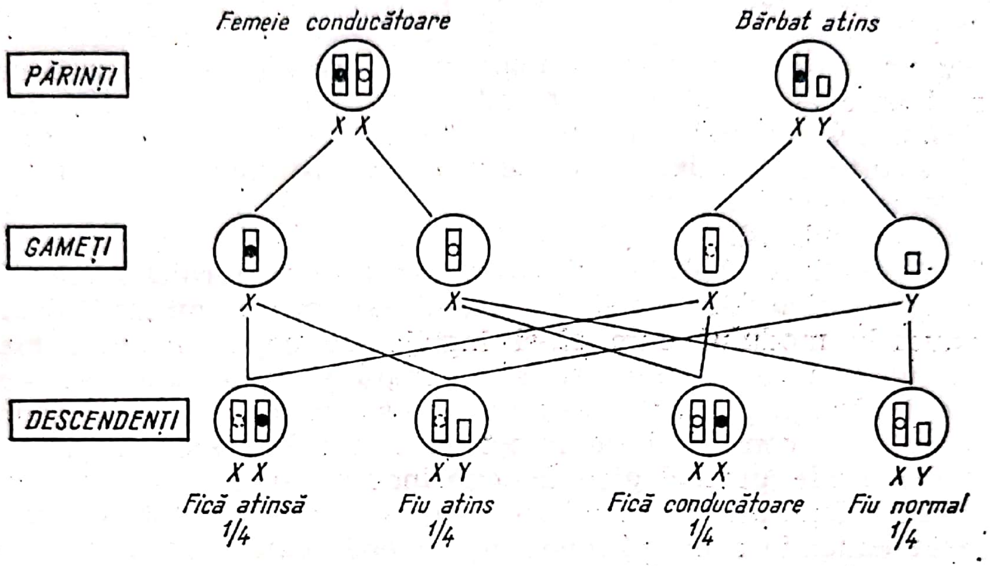


Fig. 292 **—** Ereditate recesivă legată de sex.

Consultația prenupțială ; metodologie

În prezent la noi în țară, cu excepția cîtorva centre, consultația prenupțială se face de către medicul de circumscripție urbană și rurală, care eliberează certificatul prenupțial. Se execută radiofotografie pulmonară, RBW și eventual un examen clinic general sumar, examenul de specialitate genito-sexual fiind omis, ca și înarmarea viitorilor soți cu cunoștințe de educație sexuală, de igienă a reproducerii și de evaluare a potențialului biologic al viitorului cuplu.

În 1964 a luat ființă pe lîngă O.N.U. o Comisie a populației, iar în 1967 s-a creat Fondul Națiunilor Unite pentru activități în problema populației. Anul 1974, decretat „Anul Mondial al Populației", a găzduit la București Conferința Mondială a Populației.

Soluțiile demografice constînd în „Programe de reducere a natalității", în locul acelora care promovează dezvoltarea economico-socială, extinderea educației, aplicarea progreselor științei de dezvoltare, renovarea structurilor sociale depășite, utilizarea rațională și echitabilă a resurselor naționale și umane, sînt programe acceptate de tot mai puține state. Delegația R.S.R. a subliniat faptul că politica demografică nu constituie un scop în sine ci face parte integrantă din planul dezvoltării economice și sociale ale fiecărui stat și că ea constituie un atribut inalienabil al suveranității sale și ca atare nu poate fi admis nici un amestec. În contextul unei politici de creștere a natalității, considerentele socio-economice și sanitare privind individul și familia au pondere

mare în politica țării respective, fiind strîns legate de necesitățile familiei, de protejarea sănătății femeii, a copiilor ce se nasc, în general de reproducere.

Grație progreselor importante ale științelor medicale în secolul nostru s-au dezvoltat în mod deosebit bazele teoretice ale reproducerii umane, iar riscul materno-fetal a fost mult limitat.

Dar funcția de reproducere se desfășoară încă defectuos, soldîndu-se cu un procent ridicat de dependenți sociali ce grevează sarcinile sociale și care au o influență negativă asupra echilibrului demografic.

Problemele reproducerii umane fiind într-o oarecare măsură probleme ale tuturor disciplinelor medicale, cadrul și preocupările obstetricii și ginecologiei trebuie să fie mult lărgite și întregite prin aportul celorlalte specialități.

Dacă potrivit O.M.S.-ului, prin practica maternității se înțelege supravegherea sănătății femeii în cursul sarcinii, al nașterii și al alăptării, educația modului cum să-și îngrijească copiii, în sens mai larg practica maternității trebuie să se extindă și la tinerii ce în curînd vor deveni părinți, pentru a le ameliora starea de sănătate, pentru a-i educa spre a fi conștienți de importanța și rolul familiei în societate.

Preocupările ginecologice ar cuprinde măsurile care privesc aparatul genital feminin și funcțiunea lui, cu un deosebit accent profilactic prin educație sanitară, generală, igienă sexuală și igienă a reproducerii. Adolf Pinard spunea : „pe cînd horticultorii și zootehnicienii au astăzi congrese unde se discută și studiază problemele ameliorării speciilor vegetale și animale, numai rasa umană se reproduce în continuare la întîmplare".

Garantarea, salvarea, chiar înainte de naștere, a generațiilor viitoare, este faptul esențial și singurul care poate asigura din plin evoluția speciei umane. Folosită judicios și cu un conținut adecvat, consultația prenupțială, poate și trebuie să constituie o metodă ce se va solda cu progresul substanțial al măsurilor profilactice, ceea ce va duce în mod implicit la o igienizare a reproducerii.

Cadrele medicale ce deservesc aceste cabinete trebuie să-și însușească temeinic problematica și să depună interes și pasiune în activitatea lor. În cadrul acestor consultații ne vom interesa :

a — de fondul biologic al premaritarilor : sub aspectul încărcăturii ereditare și al eventualelor caractere ereditare nedorite la descendenți ; sub aspectul stării de sănătate, al potențialului funcțional al principalelor aparate și sisteme, precum și al gradului lor de uzură ;

b — de cadrul social și economic în care va trăi cuplul ;

c — de structura psiho-afectivă și orientarea pentru reproducere a cuplului.

După căsătorie urmează o perioadă importantă, în care apare o problematică de care depinde în mare măsură soarta viitoarei familii, este perioada de acomodare a cuplului, de preconcepție, cînd apar problemele de planificare familială sau problema spinoasă a sterilității. O veritabilă boală a cuplului o constituie apariția conflictelor psihice și sexuale. Se pune întrebarea dacă această perioadă trebuie supravegheată atît de complex după căsătorie, sau să se recurgă mai mult la profilaxie, iar toată problematica să fie rezolvată așa cum ar fi de

dorit, mult înaintea consultației prenupțiale ; deci familia, școala, medicul școlar, medicul de ginecologie infantilă să rezolve profilactic tulburările ce pot apărea în dezvoltarea psiho-somatică a tinerilor, să corecteze ceea ce morfo-funcțional a fost dereglat genetic, să pregătească tinerii prin toate mijloacele de educație sanitară, genitală și sexuală în vederea întemeierii unei familii ; chiar dacă lucrurile ar decurge ca mai sus, consultația prenupțială trebuie să fie făcută cu acel conținut profilactic lărgit, să verifice ceea ce trebuia făcut și nu s-a făcut, să completeze lacunele depistate și să urmărească în continuare cuplul în perioada preconcepțională.

Informarea asupra nivelului de igienă generală, genitală și sexuală, asupra cadrului afectiv în care va avea loc reproducerea, precum și lămurirea cuplurilor asupra riscului la care se expune femeia prin avortul provocat, a riscurilor prematurității în cazul neprezentării periodice la consultațiile prenatale, — constituie o caracteristică cu un bogat conținut profilactic al consultației prenupțiale.

Din cele expuse mai sus se desprinde clar rolul profund profilactic al consultației prenupțiale, ale cărei rezultate se vor reflecta nu numai asupra individului ci și asupra colectivității, de unde importanța ei socială, în sensul îmbunătățirii natalității, al reducerii riscului materno-fetal și creșterii nivelului educativ al tinerilor căsătoriți.

Consultația prenupțială trebuie să cuprindă următoarele aspecte :

Fondul biologic

Starea de sănătate cu care femeia își începe sarcina are o deosebită pondere în profilaxia riscului materno-fetal. Fondul biologic va fi apreciat în funcție de încărcătura ereditară a cuplului și de potențialul biologic al diferitelor aparate, cu gradul lor de uzură.

a) **Încărcătura ereditară a cuplului.** Datorită progreselor remarcabile în domeniul biologiei moleculare, biochimiei, enzimologiei, imunologiei și a citogeneticii din ultimul timp, astăzi genetica este considerată ca o știință biologică fundamentală. Genetica medicală studiază elementele patologice ale patrimoniului genic : bolile genotipice. Iată de ce consultația de genetică medicală, diagnosticul bolilor genotipice și sfatul genetic ocupă un loc de prim ordin în consultația prenupțială. În general se disting trei grupe de afecțiuni genotipice :

1 — afecțiuni provocate de o genă patologică transmisă moștenitorilor de mai multe generații ;

2 — afecțiuni noi datorite mutației genice provocate de iradiații ionizante alfa, beta, gama, X și raze cosmice sau mutații spontane ce s-ar datora fenomenului de agitație termică moleculară ;

3 — afecțiuni genotipice prin aberații cromozomiale :

— anomalii de număr, de exemplu trisomia sau monosomia ; anomaliile genetice și fecundarea defectuoasă pot avea efect letal și provoacă avortul precoce ; anomalii numerice privind autosomii, trisomia cromozomului 21 descoperită de Lejeune și Turpin în 1959 la mongolieni ;

— anomalii de *structură* datorate rupturilor și sudurilor cromozomiale anormale ce pot realiza chiar o translocație.

Factorii genetici sau cei de peristază pot duce la falimentul genetic prin :

— efecte letale asupra celulelor germinative, preconcepțional, ceea ce provoacă sterilitatea ;

— afectînd produsul de concepție, ceea ce poate duce la moartea fătului în uter și avort spontan, apreciindu-se că 30% din ovulele fecundate se elimină ca avort neevidențiabil ;

— în alte cazuri pot determina naștere prematură a unui făt cu viabilitatea redusă sau malformații congenitale.

Numărul bolilor genotipice evidențiate pînă în prezent ar fi de 1487.

Prognosticul în afecțiunile genotipice presupune cunoașterea modului de transmitere mendeliană a tarelor, frecvența lor în colectivitatea respectivă, procentul mutațiilor genice patologice, consanguinitatea și starea clinică a progenitorilor.

În acest context de o deosebită importanță este întocmirea cît mai completă și studierea arborelui genealogic al premaritarilor. Analiza cromozomială : kariograma-kariotipul — constituie o metodă de mare precizie.

Sfatul genetic. După stabilirea diagnosticului precis al bolii genetice, medicul explică cu tact cuplului caracterele și riscurile apariției la descendenți. Scopul final este posibilitatea de a oferi mijloace terapeutice persoanelor cu defecte ereditare (O. Fodor, I. Vinți). Sfatul va trebui să fie liniștitor, căci riscul nu este niciodată de 100%, putînd fi de $1/2$; $1/4$ sau 5—10%.

b) **Potențialul morfo-funcțional al diferitelor aparate.** Odată încheiată ancheta eredo-familială, se trece la cercetarea stării de sănătate a partenerilor printr-o anamneză amănunțită, examen clinic general și genital, examinări paraclinice și de laborator. Acest examen trebuie asociat cu explicații asupra fiziologiei reproducerii, consultația prenupțială constituind o ocazie favorabilă efectuării unor tratamente înainte de căsătorie și pentru a stabili o conduită corectă în viața sexuală.

În acest cadru antecedentele patologice personale au o mare importanță :

Tuberculoza pulmonară va fi verificată prin evidențele dispensarului T.B.C. Este important ca tinerii să știe că femeia cu tuberculoză pulmonară deși stabilizată trebuie să facă un tratament profilactic înainte de naștere, evoluția sarcinii fiind supravegheată în mod deosebit ca o gravidă cu risc, existînd un potențial de recidivă atît în cursul sarcinii, cît mai ales în perioada de alăptare. De asemenea, se va sfătui cuplul ca reproducerea să fie planificată după trecerea a 2 ani de la stabilizarea leziunilor.

Bolile infecto-contagioase contractate în copilărie sau adolescență ca : scarlatina, difteria, virozele, nefropatiile, pot determina la fete leziuni organice, ce ulterior în cursul sarcinii vor constitui substratul unor sindroame vasculare renale.

Parotidita epidemică poate pune problema sterilității. Depistarea unor infestații parazitare și tratamentul lor preconcepțional ca toxo-

plasmoza, leptospiroza, rickettsiozele, constituie măsuri eficace în profilaxia riscului *fetal* de avort, de moarte a fătului în uter și de malformații.

Nefropatiile, litiaza renală, malformațiile renale vor constitui indicații de întrerupere terapeutică a sarcinii, limitînd riscul materno-fetal.

Măsurătorile antropometrice : talia sub 1,50 m, greutatea sub 45 kg, bazinele distocice ne vor obliga la o dispensarizare specială a femeii devenită gravidă, ca o gravidă cu risc și la o asistență calificată a nașterii. Determinarea grupei sanguine și a Rh constituie pentru cabinetul de consultații prenupțiale o metodă eficientă de profilaxie a riscului materno-fetal prin izoimunizare Rh sau ABC.

Bolile aparatului cardio-vascular trebuie depistate întrucît riscul materno-fetal este de 5 ori mai mare la cardiopate decît la mamele sănătoase, fapt ce impune dispensarizarea atentă a gravidelor cardiopate ca și o limitare a numărului de sarcini.

Depistarea bolii hipertensive obligă la investigații familiale amănunțite, căci există riscul apariției sindromului vasculo-renal, util fiind de a lega fișa prenupțială cu fișa gravidei, odată cu apariția stării de graviditate.

Căsătoria între oligofrenici și psihotici impune reținere și prudență.

Examenul ginecologic la fete trebuie efectuat obligatoriu în funcție de situație : examen cu valve, tușeu vaginal sau numai tușeu rectal. Hipoplazia uterină, tulburările endocrine, viciile de poziție, procesele inflamatorii, impun recomandarea tratamentelor adecvate, care în această perioadă vor fi urmate cu rigurozitate de către premaritale, fapt ce constituie o limitare a riscului materno-fetal.

Reiese limpede importanța deosebită a educației generale, genitale și sexuale făcută la timpul potrivit în familie, școală și organizații de tineret.

Consultația prenupțială va completa lipsurile în educație, de unde și caracterul ei profund profilactic.

Cadrul social

Factorii sociali și psiho-afectivi, printr-o amplificare a trăsăturilor biologice negative, intervin și produc perturbări în reproducere, prin avort, naștere prematură și hipotrofie fetală, de unde și importanța cunoașterii și aprofundării lor. Se vor avea în vedere realitățile social-economice, condițiile de viață și muncă, precum și asigurarea asistenței medicale, probleme ce adeseori depășesc cadrul medical, impunînd măsuri central-statale.

Condițiile precare de viață ale viitorilor genitori, înainte de căsătorie, influențează defavorabil viața de familie ca și evoluția gravidității. G a r r o t (Liège) găsește locuințe necorespunzătoare la 28% din nașterile premature. La noi în țară aceste situații constituie o preocupare continuă pentru organele de partid și de stat, repartizarea locuin-

ţelor în aceste cazuri făcîndu-se cu prioritate şi acordîndu-se credite pe termen lung în vederea construcţiilor.

S-a constatat că o şcolarizare insuficientă se repercutează negativ asupra modului cum se execută reproducerea (reproducere dezordonată) ca şi asupra îngrijirii şi educaţiei copiilor. Analizînd naşterea prematură în clinica noastră am constatat că există un raport invers între gradul de educaţie şi cultură al genitorilor şi frecvenţa prematurităţii. Introducerea obligativităţii învăţămîntului de 10 ani este salutară în acest sens.

Participarea femeii la diferite activităţi sociale este necesară şi ponderea acestei participări este în continuă creştere. Se impun însă măsuri care să asigure o şcolarizare şi o calificare a femeilor în profesiuni compatibile cu structura lor fiziologică, profesiuni în care adesea femeile dau un randament mai bun decît bărbaţii.

Condiţiile grele de muncă, mediul cu iradiaţii şi substanţe toxice, suprasolicitarea nervoasă au efecte negative asupra evoluţiei sarcinii, de aceea se impune ca indicaţiile date de conducerea statului nostru în acest sens să fie respectate: încadrarea femeii în locuri de muncă adecvate.

Cadrul psiho-afectiv

Fondul psiho-afectiv al premaritarilor influenţează pregnant evoluţia viitoarei familii, problemele de sexualitate ca şi orientarea faţă de reproducere.

Atracţia între doi indivizi din specia umană nu este pur fizică ci şi afectiv-psihică deosebind fundamental dragostea de instinctul sexual. Cu cît gradul de cultură este mai mare, cu atît partenerii sexuali vor deveni tovarăşi de viaţă şi de familie pe baza stimei şi a sentimentelor de dragoste, iar relaţiile sexuale, parte integrantă a relaţiilor familiale, vor trece pe un plan secundar.

În acest context, consultaţia prenupţială trebuie să investigheze şi acest cadru psiho-afectiv care dacă nu este armonic poate avea o influenţă negativă asupra produsului de concepţie.

O menţiune aparte trebuie făcută asupra mijloacelor anticoncepţionale. Întrucît în multe situaţii tinerii căsătoriţi uzează de asemenea mijloace, îndeosebi diferite droguri, trebuie ca în cadrul consultaţiei prenupţiale să li se atragă atenţia asupra riscului malformativ al reproducerii pe care-l determină asemenea practici.

Desigur că aceste constatări trebuie să ne conducă spre o dirijare a sexualităţii şi acordarea ei cu reproducerea. În acest context se impune:

1. *Supravegherea dezvoltării morfologice* generale şi genitale a fetiţei în prima şi a doua copilărie şi mai ales peripuberal, trebuie să se facă şi de către ginecologul obstetrician. Experienţa noastră din ultimii 15 ani concretizată prin înfiinţarea primului cabinet de ginecologie infantilă, la care s-au efectuat peste 22 000 consultaţii, arată că

sesizînd şi corectînd tulburările peripuberale, putem spera la o incidenţă mai mică a tulburărilor în etapa următoare, aceea a reproducerii.

2. *Educaţia genitală şi sanitară a tînărului* în dezvoltare şi a adolescentului nu este mulţumitoare. Este limpede că a vorbi despre sexe şi chiar sexualitate, nu trebuie socotit ca fiind imoralitate, dacă aceasta se face adecvat vîrstei. În general cunoştinţele unui individ trebuie să-l ajute ca să se angreneze în sensul şi complexul social, cu cît mai mare eficienţă, cu cît mai puţine riscuri şi uzură. Educaţia genitală şi sanitară trebuie să facă parte din procesul instructiv-educativ, la el colaborînd şcoala, familia şi reţeaua medicală. Adolescentul trebuie înarmat de cunoştinţe care să-i dea posibilitatea să-şi facă o idee corectă despre familie şi rolul acesteia în colectivitate.

3. *Etapa prenupţială, premaritală,* este o împrejurare pe care trebuie s-o folosim, dînd consultaţiei prenupţiale un conţinut nou, privind : fondul biologic cu care cuplul se prezintă în faţa căsătoriei ; încărcătura ereditară a cuplului ; nivelul cunoştinţelor sanitare generale şi genitale şi a orientării psiho-afective faţă de reproducere.

4. *Îmbunătăţirea conţinutului asistenţei prenatale,* care cuprinde depistarea gravidelor şi dispensarizarea.

Aprecierea riscului malformativ se poate face dacă gravida va beneficia de la începutul gravidităţii :

— de un examen clinic general complet şi competent, care să precizeze fondul biologic, starea de sănătate, potenţialul funcţional al diferitelor aparate şi sisteme cu care gravida îşi începe sarcina ;

— un examen ginecologic obstetrical, care să precizeze modificările în morfologia genitală şi tulburările de corelaţie ;

— o informare asupra cadrului socio-economic şi psiho-afectiv în care trăieşte.

Sînt necesare eforturi, începînd cu etapa prenupţială, preconcepţională, pentru corectarea tulburărilor peripuberale situînd toată activitatea în cadrul social complex. Credem că numai în felul acesta putem aduce preocupările profilactice ale obstetricii şi ginecologiei la un nivel corespunzător teoriei actuale a medicinei şi în acord cu sensul social.

O evaluare prenupţială multidirecţională a cuplului : biologică, genetică, psiho-afectivă şi socială cîştigă atributele unui deziderat profilactic şi prospectiv de prim ordin.

Tot în acest cadru vom încerca să apreciem locul şi valenţele examenului complex al bărbatului.

„Consultaţia andrologică“ reprezintă o examinare medicală complexă şi în acelaşi timp unitară, pentru care medicul examinator va trebui să posede temeinice cunoştinţe de medicină internă, endocrinologie, sexologie, psihologie, neuropsihiatrie, dermato-venerologie şi urologie.

Asemănător examenului prenupţial al femeii, vom urmări în primul rînd coordonatele micro- şi macromediului social şi profesional în care îşi desfăşoară activitatea subiectul, dependenţa organism-mediu nefiind nici în această împrejurare deloc neglijabilă.

FIŞA DE EXAMEN PRENUPŢIAL PENTRU BĂRBAŢI

Numele şi prenumele .... virsta .... ani ....

Domiciliul (oraşul, comuna) .... str. .... nr. ....

Locul de muncă ....

Nivelul de şcolarizare ....

Nivelul de educaţie sanitară (dacă a citit cărţi, dacă are preocupări, dacă a urmat unele cursuri sau expuneri la Casa de educaţie sanitară etc.)

Virsta începerii activităţii sexuale : la .... ani

De atunci are activitate sexuală regulată sau numai ocazional : ....

Examenul general : starea de corpolenţă (hiper-, hipo-, normoponderal, constituţia androidă, ginoidă etc.) ....

Caracterele sexuale primare : organele genitale (normal, hipodezvoltate)

penis

testicule

pilozitatea genitală

Caracterele sexuale secundare : pilozitate corporală, vocea

Examenul funcţional : erecţii spontane nocturne

excitabilitatea sexuală

durata actului sexual

la ce intervale simte nevoia de relaţii sexuale

dacă e satisfăcut sexual

Dacă a mai fost căsătorit .... Dacă a avut conflicte sexuale ....

Dacă a avut probleme de nesatisfacţie sexuală proprie sau a partenerei ....
....

Dacă a practicat onania ....
....

Motivul căsătoriei (sentimental, interes, dorinţa de copii şi numărul lor) ....
....

Antecedente familiale : diabet .... reumatism .... alergie ....

boli neuropsihice ....

malformaţii congenitale sau boli ereditare ....

Antecedente personale : toxicomanii (tabagism, alcoolism) ....

boli cronice : reumatism, diabet, parotidită epidemică ....

boli venerice ....

dacă practică sport, care anume ....

Examene de laborator : spermogramă (dacă este cazul) ....

dozare 17-cetosteroizi

biopsie testiculară

Data întocmirii

Semnătura şi parafa medicului,

În al doilea rînd va fi apreciată valoarea biologică a individului, atît prin prisma unei eventuale încărcări ereditare patologice cît şi a stării de sănătate apreciată printr-un examen al tuturor aparatelor şi sistemelor, în special al celor legate direct de reproducere: sistemul endocrin, sistemul nervos şi aparatul urogenital.

În al treilea rînd va fi luată în considerare configuraţia psihică, afectivă, sexologică a individului, prin prisma atitudinii faţă de familie, reproducere şi viaţă sexuală în ansamblu, în corelaţie cu datele examenului somatic.

Acest examen complex efectuat conform fişei anexate elaborată de I. Căpuşan şi I. Vinţi permite cunoaşterea fondului biologic al bărbatului, astfel încît prin corelare cu datele obţinute prin examinarea prenupţială a femeii să se poată conclude asupra măsurii în care cuplul cercetat este armonic, evitîndu-se în acelaşi timp riscul malformativ al reproducerii umane.

Conduita la naștere în unele malformații congenitale

Pentru a avea o conduită adecvată la naștere în malformațiile congenitale, ar fi ideal dacă am putea stabili diagnosticul de anomalie chiar în timpul vieții intrauterine, dacă am reuși prin metodele noi, existente la ora actuală, să stabilim un diagnostic prenatal de malformație. În această situație vom căuta să rezolvăm nașterea în condiții optime, folosind calea cea mai accesibilă pentru acest lucru.

În cazul unui făt malformat, mort intrauterin, vom alege pentru naștere calea naturală. Dacă fătul nu este mort intrauterin problema devine mai dificilă, deoarece se pune întrebarea viabilității fătului. Nu se consideră viabil un hidrocefal, un anencefal, un polimalformat (monstru). Rămîn însă un mare număr de malformații în care viabilitatea copilului este posibilă, din această cauză trebuie să alegem calea cea mai puțin traumatizantă pentru nașterea fătului. Desigur că în aceste cazuri noi, obstetricienii, avem deja cristalizată o conduită științifică activă și individualizată la fiecare caz în parte. Avem însă și cîteva conduite particulare în unele malformații cum ar fi : hidrocefalia, anencefalia și diferite monstruozități.

În *hidrocefalie :* se cunoaște că această anomalie este frecvent asociată cu alte anomalii congenitale, lucru confirmat și de studiul efectuat de noi. Cunoaștem cu toții că mărimea craniului este variabilă în aceste cazuri, motiv pentru care nașterea unui asemenea caz devine un motiv de distocie. Se impune de la început precizarea diagnosticului de hidrocefal, clinic, radiologic și prin alte metode moderne de investigație. După ce am precizat diagnosticul de hidrocefalie, conduita care se impune, dacă travaliul este declanșat, este aceea a perforației craniului fetal și evacuarea conținutului, după care capul se expulzează ușor fiind urmat de restul segmentelor.

Dacă fătul hidrocefal este în prezentație pelviană, travaliul fiind declanșat parturienta fiind în expulzie, degajarea pelvisului, trunchiului, umerilor și brațelor este relativ ușoară. După expulzarea acestor segmente capul mărit de volum rămîne deasupra strîmtorii superioare, ceea ce obligă pe medicul obstetrician ce asistă asemenea caz să ia o atitudine de intervenție precisă și rapidă. Această intervenție constă în deschiderea canalului medular la nivelul mijlocului spatelui printr-o incizie transversală și introducerea unei sonde cu mandren ce se dirijează spre cavitatea craniană. Pe această sondă se va evacua lichidul cefalorahidian iar volumul craniului va scădea treptat ușurînd expulzia

spontană. Dacă nu se ţine cont de cele arătate mai sus, se pot face greşeli în sensul de a supune femeia unei intervenţii chirurgicale cum ar fi cezariana, considerînd cazul ca o distocie de angajare, iar la extragerea fătului avem surpriza de a constata un hidrocefal.

O altă anomalie căreia trebuie să-i acordăm o importanţă deosebită este *anencefalia*. Această anomalie nu comportă exces de volum fetal, deci nu este o sursă de distocie. Frecvent această anomalie este în prezentaţie facială. De cele mai multe ori umerii sînt reţinuţi de colul uterin, care este insuficient dilatat. Se cunoaşte că în anencefalie există frecvent o tulburare a dinamicii uterine, în sensul că travaliile sînt hipotone, hipochinetice, avînd o durată mai lungă. Acest lucru se explică prin faptul că prezentaţia fetală fiind de volum mic nu excită în suficientă măsură plexurile nervoase care au rol în buna desfăşurare a dinamicii uterine în asemenea cazuri. Pentru bunul mers al naşterii vom avea o conduită activă în sensul că vom lăsa ca perioada de dilatare să evolueze normal în cazul în care apar tulburări de dinamică în sensul hipotoniei şi hipokineziei o vom corecta prin administrarea de estrogeni şi perfuzie antispastică ocitocică. Prin această conduită am avut rezultate bune în cazurile de naşteri cu feţi anencefali. Dacă nu obţinem o dilatare corespunzătoare a colului, uneori în



Fig. 293 — Monştri craniotoracopagi.

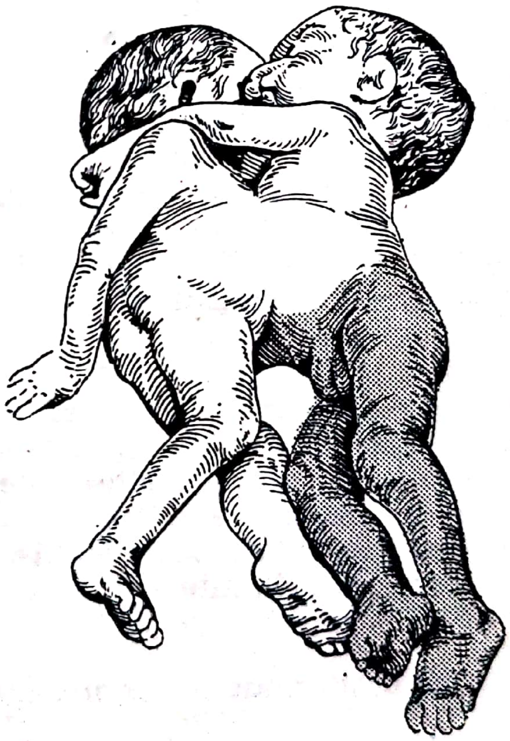


Fig. 294 — Monştri cefalotoracopagi.

cazuri rare se pot face şi incizii pe col pentru a ajuta degajarea umerilor şi a corpului.

O atenţie deosebită o vom acorda cazurilor de naştere a unor monştri cum ar fi : naşterea de gemeni uniţi prin craniu şi torace (craniotoracopagi) (fig. 293, 294) : în asemenea cazuri se ridică probleme de conduită, la naşterea foarte dificilă. Un asemenea caz, a fost rezolvat

şi de noi, necesitind executarea unei embriotomii ce a constat din incizii la nivelul toracelui, evacuarea conţinutului cavităţii toracice şi abdominale a unuia din feţi, după care s-a executat perforarea craniului la acelaşi făt, cu evacuarea conţinutului, după care am reuşit extragerea lui şi a gemenului său. Cazuri dificile sînt şi cele cu monştri toracopagi care uneori pot fi viabili (fig. 295) sau craniocefalotoracopagi (fig. 296).



Fig. 295 — Monştri toracopagi asimetrici.



Fig. 296 — Monştri craniocefalotoracopagi de tip Janus.

În concluzie putem spune că în cazurile de malformaţii congenitale trebuie să avem o conduită activă, iar în cazurile deosebite trebuie să cunoaştem la perfecţie toate metodele de intervenţie obstetricale ce pot fi necesare a fi aplicate de mare urgenţă. Se recomandă ca în asemenea cazuri să se asiste în echipă, fiind prezent şi medicul reanimator, mai ales în interesul mamei.

Tratamentul malformaţiilor congenitale

Abordarea problemei terapiei în malformaţiile congenitale ale nou-născutului este foarte grea, deoarece etiologia şi patogenia lor sînt foarte complexe şi mai există încă un număr mare de anomalii, a căror cauză nu a putut fi elucidată pînă în prezent.

Majoritatea autorilor sînt de părere că în privinţa terapiei, în anumite anomalii congenitale s-au făcut progrese remarcabile. Amintim aici progresele înregistrate în ceea ce priveşte abordarea chirurgicală a malformaţiilor congenitale cardiace, care beneficiază din plin de progresele tehnicii chirurgicale. Rezultate importante se obţin şi în inter-

venţiile ce se execută asupra unor anomalii ale sistemului nervos, cum ar fi : hidrocefaliile minore, spina bifida etc. Cu toate aceste progrese înregistrate în perfecţionarea tehnicilor chirurgicale, în perfecţionarea metodelor de investigaţie pentru a depista o cauză a lor, sîntem încă departe de a putea afirma că stăpînim din punct de vedere terapeutic aceste anomalii. Sîntem de acord cu toţii că nu putem vorbi în toate cazurile de o terapeutică etiologică. Rămîne deci ca în aceste anomalii să acordăm rolul cel mai mare profilaxiei ţintite, care are ca scop prevenirea oricărei stări patologice care ar putea avea o influenţă nefavorabilă asupra femeii gravide, mai ales în perioadele critice de embrio- şi organogeneză.

Cu toate acestea noi am abordat problema terapiei malformaţiilor congenitale schiţînd-o la fiecare tip de anomalie anatomoclinică cu rezultatele pozitive şi eşecurile pe care le are. Dacă privim terapeutica anomaliilor congenitale, în general noi am putea-o împărţi în felul următor :

1. malformaţii congenitale incompatibile cu viaţa în care orice terapeutică este iluzorie ;

2. malformaţii congenitale în care tratamentul chirurgical se impune de urgenţă, cum ar fi :

— ocluzia intestinală ;
— stenoza esofagiană ;
— imperforaţia anală etc. ;

3. malformaţii congenitale în care tratamentul chirurgical se poate face precoce sau chiar mai tîrziu, în care pot fi încadrate anomaliile cavităţii bucale (fisura labială, fisura palatului moale şi dur), anomaliile extremităţilor, anomalii ale coloanei vertebrale etc.

O mare atenţie se va acorda îngrijirii nou-născuţilor cu anomalii compatibile cu viaţa. În secţiile de nou-născuţi aceşti copii trebuie să fie etichetaţi ca şi copiii problemă. Se va acorda o atenţie la alimentarea lor, la administrarea de medicamente, care au ca scop prevenirea unor complicaţii, cum ar fi infecţiile care de obicei sînt mai frecvente la această categorie de copii. Este absolut necesar să existe o legătură permanentă între medicul ce tratează asemenea copii şi părinţii copilului, pentru a-i sfătui în continuare asupra măsurilor ce trebuie respectate în creşterea şi îngrijirea acestor copii. În concluzie putem spune că cea mai bună terapie a acestor anomalii este profilaxia lor, iar atunci cînd ne aflăm în faţa unui caz dat, să facem o terapie diferenţiată de la caz la caz.

Bibliografie

ABRAHAM K., LAMPERT R. — Intraneuronal lipide deposits in metachromatic leukodystrophy, *Neurology*, 1964, 13 : 686.

ABRAMI C., DENNISON W. M. — Duplications of the stomach, *Surgery*, 1961, 49 : 794.

ABRICOSOV, STRUCOV — Anatomia patologică, partea I. Ed. Med., București, 1955, p. 349—353.

ABUREL, E. — Curs de Obstetrică și Ginecologie, 1955.

ADRAN, C. M., BECKETT, J. M., KEMP, F. H. — Aglossia congenits, *Arch. Dis. Child.*, 1964, 39 : 589.

ALBU, I., IFRIM, M. (Catedra Anatomie Umană), Conf. I. VINȚI, V. SĂLĂGEAN (Catedra ginecologie II Cluj-Napoca) — Contribuții la studiul unor malformații ale membrelor toracice și pelviene, 19. Rev. Embriologie, 1964.

ALBU, I., IFRIM, M. (Catedra Anatomie Umană), Conf. I. VINȚI, V. SĂLĂGEAN (Catedra ginecologie II Cluj-Napoca) — Contribuții la studiul somatovisceral al unor cazuri de anencefalie, 19. Rev. Embriologie, 1971.

ALBU, I., IFRIM, M. (Catedra de Anatomie Umană), Conf. I. VINȚI, V. SĂLĂGEAN (Catedra ginecologie II Cluj-Napoca) — Contribuții la studiul modificărilor glandelor endocrine în anencefalie și hidrocefalie, 19. Rev. Embriologie, 1972.

ALBU I., IFRIM, M. — Glandele endocrine în malformațiile congenitale (Volum Congres Teratologie, Cardiff, 1971).

ALDRIDGE, R. T., CAMPBELL, B. E. — Ganglion cell distribution in the normal rectum and anal canal. A basis for the diagnosis of Hirschsprung's disease by anorectal biopsy. *C. Pediat. Surg.*, 1968, 3 : 475.

ALLAN, L. D., DONALD, J., FERGUSON-SMITH, M. A., SWEET ELISABETH, M., GIBSON, A. A. M. — Amniotic-fuid-alpha-fotoprotein in the antenatal diagnosis of spina bifida. *Lancet*, 1973, 7828, p. 522—525.

ALLEN, R. G., WRENN, E. L. Jr. — Silon as a sac in the treatment of omphalocelle and gastroschisis. *J. Pediat. Surg.*, 1969, 4 : 3.

ALURENCE, K. M., TURNBULL, A. C., HENNISON, E. F., RUOSLANTI, E., SEPPALA, M. — Diagnosis of Spina bifida, *Lancet*, 1974, 7833, p. 860.

AMOROSO, E. C. — *Brit. m. bull.*, 1961, 17.

AMOROSO, C. E. — Histology of the placenta, 1959.

ANCUȘA, M., POPA, I., GIURGIU, L., PETCU, I. — Aspecte ale morbidității prin malformații congenitale, *Timișoara Med.*, 1967, vol. 1, nr. 1, p. 33—40.

ANDREN, L. — Instability of the pubic symphysis and congenital dislocation of the in newborns, *Acta Radiol.*, 1960, 53 : 123.

ANDERSON, W. J. R., BRAIRD, D., THOMSON, A. M. — *Lancet*, 1958, vol. 1, p. 1 304.

ANGHELESCU, V. — Embriologie, Ed. Medicală, 1966.

ANGHELESCU, V., DIACONU, C., CIGHIR, R., MELANIA, COSTINESCU — Malformațiile congenitale în raport cu : avorturile fetale spontane, mortinatalitatea, prematuritatea, mortalitatea neonatală și infantilă. Consfătuirea de Pediatrie, Galați, 1967.

ARESIN, S., SOMMER, H. K. — *Zbl. Gynäk.*, 1950, vol. 72, p. 1 329.

ARGINTEANU, A. — Acțiunea teratogenă a medicamentelor, *Farmacia* (București), 1965, vol. 12.

AUERBACH, V. H., DIGEORGE, A. M., CARPENTER, G. C. — Phenylalaninemia. In : Nyhan W. H. ed. Amino Acid Metabolism and Genetic Variation. New York, McGraw-Hill Book Co., 1967, p. 11.

AUSTIN, J. — Studies in globoid (Krabbe's) leukodystrophy, *Arch. Neurol.*, 1963, 9 : 207.

AMELS, DOINA, FAZEKAS-TODEA, ILEANA, SANDOR, S. — The prenatal noxious effect of a blood cholesterin level lowering compound, *Rev. Roum. Morph. Embryol.*, 1974, vol. 19, nr. 1.

BABA, R. — Morphogenesis of anencephaly. *Ass. Anat.*, 1958, 44/67.

BARLOW, T. G. — Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the Hip., *J. Bone Jt. Surg.*, 1962, nr. 44, p. 292—301.

BARBER, C. W., SPAETH, C. E. — The successful treatment of homocystinuria with pyridozine, *J. Pediat.*, 1969, 75 : 463.

BAITSCH, H. — *Triangle*, 1966, vol. 7, nr. 4, p. 142.

BAUER, O., WEIDENSBACH, A., THIEME, R. — Mortalitatea infantilă perinatală, *Münch. Med. Wochenschr.*, 1967, 1, p. 21.

BARNETT, H. — Pediatrics — Appleton-Century Crofts. 1976.

BENNETT, M., WARD, R. H., TAIT, C. A. — Otologicaudiologic study of cleft palate in children, *Laryngoscope*, 1968, 78, 1 011.

BENSON, C. D. — Ombilical hernie. In Mustard, E. T. et al. eds. Pediatric Surgery and ed. Chicago, Year Book Publishers, 1969, p. 689.

BERDON, W. E., BAKER, D. H., SANTULI, T. V., AMOURY, R. — The radiologic evaluation of imperforate anus. An approach correlated with current surgical concepts, *Radiology*, 1968, 90 : 466.

BERGGREN, R. B., DURANT, R. J. — Pitfalls in the treatment of the Pierre Robin Syndrome, *J. Pediat. Surg.*, 1970, 5 : 539.

BERIRSCHKE, W. A. — Review of the pathologic anatomy of the human placenta, *Am. J. Obst.*, 1962, vol. 84.

BEST, I. BARDIAUX — Encyclopedie medico-chirurgicale, Obstetrique, 5067.

BERNISCHE, K. — Adrenals in anencephaly, *Obstet. (Philadelphia)*, 1956.

BIRESSI, P. — Observations on the endocrine glands of 3 anencephalic foetuses, *Folia Endocr. (Roma)*, 1962, 15 : 1.

BLANK, E., GIRDANY, B. R. — Symetric bowing of the terminal phalanges of the fifth fingers in a family (Kirner's diformity). *Amer. J. Roentgen*, 1965, 93 : 367.

BERGE, E. S. — The Placenta in Anencefaly, *Gynecologia (Basel)*, 1965, vol. 159.

BLASSINGILLE,, B. Jr. — A rare form of ectodermal dysplazia. Mental retardation, congenital skin disorder and congenital spastic disorder. *Neurology*, 1959, 9 : 384.

BOLDI, F. C. — Developmental anomalies of the skull affecting the eye. *Arch. Ophthal.*, 1957, 57 : 593.

BODIAJINA, — Obstetrică și Ginecologie, nr. 3, pag. 28, Medghiz, Moscova, 1953.

BOLOJAN PUȘCAȘ, VICTORIA — Malformații congenitale și ereditare. Teză de diplomă, 1969.

BOOTH, J. B., BERRY, C. L. — Unilateral pulmonary agenesis, *Arch. Dis. Child.*, 1967, 32 : 361.

BOWDEN, D. H., FISCHER, V. W., WYATT, J. P. — Cord pulmonale in cystic fibrosys. A morphometric analysis, *Amer. J. Med.*, 1965, 38, 226.

BOYD W. — Genetic and the Races of Men. Boston, 1956, p. 211.

BORN, J. — Nuclear chromatin of anencephalic foetuses, *Lancet*, 1959, 2 : 7089.

BOSSY, I. — Anatomical study of anencephalic monster, *Lyon Med.*, 1962, 43 : 102.

BRADY, R. O. — The sphingolipidoses, *New Engl. J. Med.*, 1966, 275 : 312.

BRADY, R. P. — Genetics and the sphingolipidoses, *Med. Clin. N. Amer.*, 1969, 53 : 827.

BRAUN, F. C. Jr., FORNEY, W. R. — Diencephalic syndrome of early infancy associated with brain tumor, *Pediatrics*, 1959, 24 : 609.

BRAINERD, H., MARGEN, S., CHATON, M. I. — Probleme practice de diagnostic și tratament, Ed. Med., 1967, p. 1348—1362.

BRAUMANN, L., STANCA, C. — Toxoplasmoza şi importanţa ei în obstetrică, *Viaţa medicală*, nr. 4, p. 40, 1955.

BRENT, R. — Uterine vascular clampine — new procedure for the study of congenital malformation, *Science*, 1960, 132 : 3419.

BROCK, J. H., BOLTON, A. — Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma alphafetoprotein measurement, *Lancet*, 1974, 7861, p. 767—769.

BROCK, J. H., SCRIMGEOUR, J. B. — Alphafetoprotein in the Prenatal Diagnosis of C.N.S. Malformation, *Lancet*, 1974, 7857, p. 569.

BROCK, J. H., BOLTON, A. E., MONAGHAN, J. M. — Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alphafetoprotein measurement, *Lancet*, 1973, 7835, p. 923—924.

BROWN, G. C. — Coxsackie virus infections and heart disease, *Amer. Heart J.*, 1968, 752.

BURGER, P., BURGER, I. P. (Strassbourg) — *Gyn. Obst. (Paris)*, 1964, 63, 5, p. 613—620.

BURKE, E. C., WINKELMAN, R. K., STRICKLAND, M. K. — Disseminated hemangiomatosis. *Amer. J. Dis. Child.*, 1964, 108 : 418.

BURKE, B. S., BEAL, V. A., KIRKWOOD, S. B., STUART, H. C. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1943, vol. 46, p. 38.

BYERS, R. K., DODGE, J. A. — Huntington's chorea in children, report of four cases. *Neurology*, 1967, 17 : 587.

CAJAL, N. — Rolul inframicrobilor în etiologia malformaţiilor congenitale, *Viaţa medicală*, 1964, 19, p. 129.

CAMPBELL, M. — The natural history of congenital aortic stenosis, *Brit. Heart. J.*, 1968, 30 : 514.

CĂFRIOARA, D. şi colab. — Constituie disgravidia sau terapia ei factori de embriopatii ? Com. U.S.S.M. Cluj, 1960.

CARBONARA, P., ALPERT, M. — Hereditar osteo-onychodysplasia, *Amer. J. Med. Sci.*, 1964, 248 : 139.

CARTER, R. E., B. CAPRILES., M., NOE., Y. — Total anomalies pulmonary venous drainage, *Brit. Heart. J.*, 1969, 31 : 45.

CARTER, C. O., WILKINSON, J. — Persistent joint layity and congenital, dislocation of the hip, *J. Bone Joint Surg.*, 1964, 46 : 40.

CAFFEY, J. — The early roentgenographie changes in essential coxa plana ; their significance in pathogenesis, *Amer. J. Roentgen.*, 1968, 103 : 620.

CANTACUZINO, I., MEDEŞAN, F., DUMITRIU, E. — Consideraţii pe marginea cazurilor de malformaţii congenitale şi boli ereditare observate în maternitatea spitalului Dr. I. Cantacuzino pe perioada 1958—1967. Consfătuirea de pediatrie, Galaţi, 1967, p. 139.

CHAMBERLAIN, D. S., WHITAKER, J., SILVERMAN, F. N. — Idiopathic osteoarthropathy and cranial defects in children (Familial idiopathic osteoarthropathy), *Amer. J. Roentgen.*, 1965, 93 : 408.

CHASSAGNE, P., LECHAT, P. — Despre efectul teratogen al medicamentelor. Buletin informativ, 1962, nr. 10, p. 60.

ARIA, CHIPAIL, BURDEA, M. — Recuperarea şi readaptarea socială a copiilor cu boli şi malformaţii ereditare şi congenitale. Consfătuirea de pediatrie, Galaţi, 1967, p. 118.

CHAYVIALLE, J. A. P., GANGULI, P. C. — Radioimmunoassay of alphafetoprotein in human plasma, *Lancet*, 1973, 7816, p. 1 355—1 356.

CIUHLINOVA — Pediatria, Medghiz, Moscova, 1959.

* * * — Ciba foundation symposium on congenital malformations, Ed. G. E. W. Woltstenholme, Churchill, Londra, 1960.

CLEMENT, R. — Etiologie des malformations congénitales, *Presse Méd.*, 1959, nr. 21, p. 1 192.

COFFEY — A study of 137 cases of anencephaly. *Brit. J. Med.*, 1957.

COGAN, D. G., KUWABARA, T. — Wilm's tumor and congenital aniridia. *J.A.M.A.*, 1968, 206 : 825.

COHEN, M. E., ROSENTHAL, A. G., MATSON, D. D. — Neurological abnormalities in achondroplastic children, *J. Pediat.*, 1967, 71 : 367.

COHLAN, S. O. — *Science*, 1953, vol. 117, p. 535.

COJA, N., NEGRUȚIU, I., CONSTANTINESCU, N. — Comunicările științifice ale U.S.S.M., 1956, nr. 3, p. 318.

COJA, N., NEGRUȚIU, I., TONK, E., POPA, R., PAPILIAN, V. V. — *Viața medicală*, 1956, nr. 8, p. 49—55.

COJA, N., TONK, E., NEGRUȚIU, I. — Volumul sesiunii științifice IMF Cluj, 1957, p. 227.

COJA, N., STREJA, E. — *Obstet. Ginec. (Buc.)*, 1964, nr. 6, p. 481.

COLLMAN, R. D., STOLLER, A. A. — Survey of mongolism and congenital anomalies of the central nervous system in Victoria, New Zealand, *New Zeal. Med. J.*, 1962, 61 : 24.

COLEMAN, J. — Repeated anencephaly, *Canad. Med. Ass.*, 1958, 79 : 5.

COMAN, O., UGESCU, O., BĂDESCU, M., ENE, A. — Profilaxia bolilor și malformațiilor ereditare și congenitale. Consfătuirea de Pediatrie, Galați, 1967, p. 127.

CORDES, F. C. — Types of congenital and juvenile cataracte in haik, G. M. ed. Symposium on Diseases and Surgery of the Lens, Ed. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1957.

CONTE, P., DOLMAN, C. L., TISCHLER, B., LOWRY, B. — Oro-facial-digital syndrome. A case with necropsy findings, *Amer. J. Dis. Child.*, 1970, 119 : 280.

CRAWFORD, J. M. — *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1962, vol. 84.

CUSHING, R. T. — Importance of suspecting and treating congenital hip disease in early infancy, *Lancet*, 1959, nr. 79, p. 261—265.

CUTTITS, J. A., KUTSCHER, A. H., ZEGARELLI, E. V., DENNING, C. R. — Discoloration of the teeth due so antibiotics of the tetracycline family, *New York J. Dent.*, 1965, 35 (3) : 89.

CUTILOVA, CARAEV — *Pediatria (Moscova)*, 1953, nr. 1, p. 90.

CURRARINO, G. and SILVERMAN, F. N. — Orbital hypotelorism, arhinencephaly and trigonocephaly, *Radiology*, 1960, 74 : 206.

CURRARINO, C., WALDMAN, I. — Camptodactyly, *Amer. J. Roentgen*, 1964, 92 : 1 312.

CIMELLARO, M., NICCOLI, V. — Sulle monstruozita fetali. *Minerva ginecologica*, 1966, nr. 1, p. 15.

COMERFORD, J. D. — Pregnancy with anencephaly, *Lancet*, 1965, vol. 1, nr. 679.

CIOVIRNACHE, M., MAXIMILIAN, C., FRUCHTER, Z., NEGUS, N. — Dysplasie hereditaire du coude, *Folia Hered. Pathol. (Milano)*, 1966, 15, 2, 73.

DANCIS, J., HUTZLER, J., LEVITZ, M. — Metabolism of the white blood cells in maple syrup urine disease, *Biochem. Biophys. Acta*, 1960, 43 : 342.

DANIES, J. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1962, vol. 84.

DAVOGNON, A. L., GREENWOLD, W. E., DUSHANE, J. W., EDWARDS, J. E. — Congenital pulmonary atresia with intact ventricular septum ; clinicopathologic correlation of two anatomic types, *Amer. Heart. J.*, 1961, 62 : 591 and 690.

DEBRÉ, E., LELONG, M. — Fédiatrie, vol. I. Les malformations congénitales.

DELMAS, A. — Brain malformation, *Ass. Anat. (Paris)*, 1956, 3 : 90.

DENNISON, W. M. — The Pierre Robin syndrome, *Pediatrics*, 1965, 36 : 336.

DENISCHI, A., MEDREA, O., POPOVICI, N. — Bolile piciorului, Ed. medicală, București, 1964.

DENISCHI, A. — Malformațiile congenitale ale aparatului locomotor, Ed. medicală, București, 1968.

DEAMYTER, J. — Pathogenesis of congenital rubeola, *Exc. Medica*, 191, p. 36.

DIAMANT, N., FINNMAN, J. — Congenital choanal atresis. A report and therapy, *Acta Paediat. (Stockholm)*, 1963, 52 : 106.
DIETZE, H. J., — Dementia infantilis, Heller, *Amer. J. Ment. Defic.*, 1963, 68 : 193.
DUBININ, N. F. — Genetica moleculară şi acţiunea radiaţiilor asupra eredităţii, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1966.
DUHAMEL, B. — Morphogenèse pathologique. Des monstruosités aux malformations, Ed. Masson, Paris, 1966.
DUMONT — Profilaxia malformaţiilor congenitale, *Sem. Hôp. (Paris)*, 1961, nr. 18, p. 1 113.
DUMITRESCU, G. — Obst. Ginecol. (Buc.), 1959, nr. 4, p. 315.
DUBREUI, G. — Teratologie — Encyclopédie medico-chir. (Obstetrique), 1934, nr. 5 116.
DUNN, H. G., DOLMAN, C. I. — Necrotizing encephalomyelopathy, *Neurology*, 1969, 19 : 536.
DYKSTRA, G., SIEBER, W. K., KIESEWETTER, W. B. — Intestinal atresis and stenosis of the jejunum and ıleum, *Surgery*, 1968, 64 : 661.
DELEANU, M. — Modificarea dinamicii necrozelor fiziologice şi a reacţiei macrofagice sub acţiunea unui agent toxic exogen. Studii şi cercetări de embriologie şi citologie — Seria embriologie, 1965, vol. 2, nr. 1, p. 35—46.
EFROM, M. L. — Isovaleric acidemia, *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 113 : 74.
EDWARDS, J. E., CAREY, L. S., NEUFELD, H. N., LESTER, R. G. — Congenital heart disease, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London, 1965.
EICHMANN, E., GESENIUS, H. — *Arch. Gynek.*, 1952, vol. 181, p. 168.
EDWARDS, J. H. — *Amer. J. Med.*, 1963, vol. 34, p. 627.
ELKIN, M., BERNSTEIN, J. — Cystic disease of the kidney, Radiological and pathological considerations, *Radiology*, 1969, 20 : 65.
ENDERS — *J. Anat.*, 1960, 94 : 205.
ENTIN, M. A. — Reconstruction of congenital abnormalities of the upper extremities, *J. Bone Jt. Surg.*, 1959, nr. 41, p. 681—701.
EPSTEIN, J., FUKUYAMA, K., REED, W., EPSTEIN, W. — Defect in DNA synthesis in skin of patients with xeroderma pigmentosum demonstrated in vivo. *Science*, 1970, 168 : 1 477.
ERSKINE, C. A. — Human anencephaly in early developmental stages, *Acta Anat. (Basel)*, 1955, 23 : 3.
E. ETIENNE, C. — Mortalité due aux malformations congénitales, 1967, Buletin de I.I.N.S.K.R.M.
EDWARDS, J. H. — Teratogenesis. Symposium of the Swiss Academy of Medical Sciences, Bâle, oct. 1963.
EVEDER, D. F. — The excretion of aminoacids by the human, *Biochem. J.*, 1956, vol. 62, p. 416.
FANCONI, G., WALGREN, A. — Manual de pediatrie, ed. 7, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
FAVE, A. — Therapie, 1964, XIX, 43, p. 164.
FEGGETTER, S. A. — Review of the long-term results of operations for duodenal atresis. *Brit. J. Surg.*, 1969, 56 : 68.
FERENCZ, C. — Congenital abnormalities of pulmonary vessels and their relation to malformations of the lung, *Pediatrics*, 1961, 28 : 993.
FIELD, B., MITCHELL, G., CARRETT, W., KERR, C. — Amniotic alphafetoprotein levels and anencephaly, *Lancet*, 1974, 7832, p. 798.
FILLER, B. M., BANDOLPH, J. G., GROSS, R. E. — Esophageal hiatus hernia in infants and children, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1964, 47 : 551.
FITZPATRICK, T. B. — Albinism. În : Stanbury, L. B., Wyngarden, J. B. and Frederickson, D. S. Eds. The metabolic basis of inherited disease. New York, McGraw-Hill Book Co., 1960, p. 428.

FLAKE, C. G., FERGUSON, C. F. — Congenital choanal atresia in infants and children, *Ann. Otol.*, 1964, 73 : 458.

FOLY, K. M., DUNES, B. S., BEARN, A. G. — White blood cell cultures in genetic studies on the human mucopolysaccharidoses. *Science*, 1969, 164 : 424.

FODOR, OCTAVIAN — Tratat elementar de medicină internă, Ed. Dacia, 1972, vol. I.

FORD, N., SILVERMAN, F. N., KOZLOWSKI, K. — Spondyloepiphyseal dysplasia (pseudochondroplastic type), *Amer. J. Roentgen.*, 1961, 86 : 462.

FORD, E. — An anencephalic human embryo of 33,5 mm. *Acta Anat. (Basel)*, 28/2.

FOLLIS, R. J. Jr. — Osteogenesis imperfecta congenita : a connective tissue diathesis. *J. Pediat.*, 1952, 41 : 713.

FORLAND, M. — Cleidocranial dysostosis : a review of the syndrome and report of a sporadic case with hereditary transmission. *Amer. J. Med.*, 1962, 33 : 792.

FORKNER, C. E. — A new approach to the study of congenital defect of the body, of the mind and of the emotions. *Exc. Medica*, 1969, nr. 191, p. 42.

FRAUMENI, J. P. Jr., GLASS, A. G. — Wilms' tumor and congenital aniridia, *J.A.M.A.*, 1968, 206 : 825.

FRANKENBURG, W. K., DODDS, J. B. — The Denver Development screening test, *J. Pediat.*, 1967, 71 : 181.

FREDMAN, W. L. — *Am. J. Obst.*, 1960, 16 : 550.

FREEMAN, J. M., McKHANN, C. M. — Degenerative diseases of the central nervous system. In advances in pediatrics. Chicago, Year Book Medical Pubiishers, 1969, vol. 16.

FRANENKLIN — The disturbed vascularization of the human placenta, *Excerpta med. I*, 1960.

FRASSER, F. C. — *Acta genet.*, Basel, 1955, 5, 358.

FRATANTONI, J. C., HALL, C. W., NEUFELD, E. F. — The defect in Hurler and Hunter syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1969, 64 : 360.

FUJIKI, Y. — Relative radiation sensitivity of the differentiating fetal and placental tissues, *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191.

FUMAGALLI, M. — Anomalies of the cranial arteries in anencephalic foetus, *Biol. Lat. (Milano)*, 1955, 8/3.

GALE, C. E., NARLOW, J. B., HEIMANN, K. W. — Double chambered right ventricle, *Brit. Heart. J.*, 1969, 31 : 291.

GAUTIERI, R. F. — Identification of potential teratogens utilizing perfused human placenta, *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191, p. 43.

GERRITSEN, T., KAVEGGIA, E., WAISMAN, H. A. A. — New type of idiopathic hyperglycinemia with hypo-oxaluria, *Pediatrics*, 1965, 36 : 882.

GERRITSEN, T., WAISMAN, H. A. — Homocystinuria, anerror in the metabolism of methionine, *Pediatrics*, 1964, 33 : 413.

GEORMĂNEANU, M. — Patologia prenatală, Ed. medicală, 1972.

GERALD, B. E., SILVERMAN, F. N. — Normal and abnormal interorbital distances, with special reference to mongolism, *Amer. J. Roentgen.*, 1965, 95 : 154.

GHADIMI, H., ZISCHKA, R. — Histidinemia. Amino acid metabolism and genetic variation, New York, Ed. McGraw-Hill Book Co., 1967, p. 133.

GIROUD — Development of congenital malformation in mice after administration of small doses of thalidomide, *C.R. Acad. Sci.*, 1962, 255/14.

GIROUD — Anencephaly and hidramnios, *Gynec.*, 1955, 54/4.

GIROUD — Teratogenesis by A hipervitaminosis, *Arch. Pédiatr. Franç.*, 1959, 16/17.

GIROUD — Morphogenesis of anencephaly. *Arch. Anat. Micr.*, 1957, 463.

GLESSNER, J. R. — Spontaneous intrauterine amputation, *J. Bone Jt. Surg.*, 1963, nr. 45 — A, p. 351.

GONŢEA, I., ŞUŢESCU, P., COCORA, D., STAICU, P. — *Viaţa med.*, 1964, nr. 19, p. 1 315.

GONŢEA, I. — *Viaţa med. (Buc.)*, 1955, vol. III, p. 20, *Ibid.*, 1956, nr. 12, p. 3, *Pediatria (Buc.)*, 1957, nr. 5, p. 398.

GONŢEA, I. — Malformaţii congenitale de origine alimentară. *Obst. Ginec.*, 1964, nr. 3, p. 201.

GONŢEA, I. — Cercetări de genetică, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1965.

GOEMINNE, L. ZULTE — Coxa vara congenitum patells aplasia and tarsal synostosis a new inherited syndrome. *Exc. Med.*, 1969, 191, p. 44.

GOFFIN, G. S. — Brachydactyly, peculiar facies and mental retardation, *Amer. J. Dis. Child*, 1964, 108, 351.

GOODMAN, HALL, R. M., TERANGO, C. L., PERRINE, L., C. A. Jr., ROBERTS F. L. — Huntington's chorea, *Arch. Neurol.*, 1966, 15, 345.

GRAFF, W. C. — The first and second brachial arch syndrome. *Plast. Reconstr. Surg.* 1965, 36 : 485.

GREENE, H. L., HUG, C., SCHUBERT, W. K. — Metachromatic leukodystrophy, Treatment with arylsulfatase, *Arch. Neurol.*, 1969, 20 : 147.

GROSS, H. — Clinical and morphological aspects of cerebral malformations. *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191, p. 45.

GORUN, N. — Lipsa congenitală de peroneu, *Viaţa med. (Buc.)*, 1966, vol. 13, nr. 13, p. 893—896.

HAGERTY, R. F., HILL, M. J. — Midfacial contour in patient with cleft lip and cleft palate, *Pediatrics*, 1960, 26 : 387.

HAGGE, W., BRODEHL, J., GELLISSEN, K. — Hypersarcosinemia, *Pediat. Res.*, 1967, 1 : 409.

HAMBRICK, G. W. Jr. — Skin changes in Hurler's syndrome. *Arch. Derm.*, 1962, 85 : 455.

HANDWEGER, S., ROTH, J., GORDEN, P. DiSANT'AGNESE, P. C., CARPENTER, D. F., PETER, G. — Glucose intolerance in cystic fibrosis on the sodium and potassium of human sweat, *Pediatrics*, 1962, 30 : 172.

HARRIS, H., ROBSON, E. B. — Cystinuria, *Amer. J. Med.*, 1957, 28 : 774.

HARRIS, L. E., BIPSCOMB, P. R., HODGSTON, J. R. — Early diagnosis of congenital dysplasis and congenital dislocation of the hip. *J. Amer. med. Ass.*, 1960, nr. 173, p. 229—233.

HARRIS, H. — Biochimie génétique humaine, Ed. Masson, Paris, 1963.

HARDY, J. B., WELCHER, D. W., BORDLEY, J. E., HARDY, W. C. — Communication problems and psychologic functioning in children with congenital rubella, *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191, p. 46.

HASHEM, N. — Epidemiologic and cytogenetic studies of congenital anomalies among Egyptians, *Excerpta Med.*, 1969, p. 47.

HASCHIMOTO — Electron-microscopic studies of the chorionic villi of the human placenta, *Excerpta Med.*, 1965, I.

HASEK, M. — Symposion on the mechanism of immunological tolerance, Praga, 1961.

HIRSCH, MARIE M. — L'alpha-foetoprotéine (AFP) nature, identification et valeur clinique. *Rev. Prat.*, 1974, 24, 33, p. 3 049—3 058.

HOET, J. P. A., GROMMERS, J. J., HOET — Ciba found symposium on congenital malformations, 1960, 219.

HOLT, L. E. Jr. — Maple syrup urine disease with particular reference to dietotherapy. *Pediatrics*, 1964, 34 : 454.

HOOD, W. B. Jr., PENCER, H., LASS, R. W., DALEY T. — Primary pulmonary hypertension : familial occurrence, *Brit. Heart. J.*, 1968, 30 : 336.

HAIA, D. Y. — Symposium on treatment of aminoacid disorders, *Amer. J. Dis. Child*, 1967, 113 : 31.

HAIA, Y. E., SCULLY, K. J., ROSENBERG, L. E. — Defective propionate carboxylation in ketotic hyperglycinemia. *Lancet*, 1969, 1 : 757.

HUIJING, F., FERNANDES, J. X. — Chrosomonal inheritance of liver glycogenosis with phosphorylasekinase deficiency. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1969, 21 : 275.

HUG, G., SCHUBERT, W. K., CHUCK, G. — Deficient activity of dephosphorylase kinase and accumulation of glycogen in the liver. *J. Clin. Invest.*, 1969. 48 : 704.

HULSE, W. W. — The effects of ionising radiation on the embryo and foetus A. Review of experimental data, *Clin. Radiol.*, 1964, nr. 15, p. 312.

IANCU, A., POPA, R., MIHALCA, E., COJA, N., CĂPRIOARA, D., TONK, E. — Sesiunea științifică a Institutului de medicină și farmacie, Cluj, 1955, p. 122.

IBARRS, PEREZ, C., CASTANEDA, A. R., VARCO, R. L., LILLEHEL, C. W. — Recoarctation of the aorta. Nineteen year clinical experience, *Amer. J. Cardiol.*, 1969, 23 : 778.

IFRIM, M. — Metoda genetică în medicină, U.S.S.M., 1969.

IFRIM, M. — Raportul dintre dismorfii și dismetabolii (Vol. Congres Teratologie, Praga, 1972).

ILIESCU, C. — *Med. interna (Buc.)*, 1960, nr. 8, p. 1 135.

ILCA, I. — Combaterea viciilor de atitudine la studenți, *Revista de Cultură Fizică*, 1956, nr. 2.

ILIESCU, A., POPA, S., SCHAPIRA, F., ZICHIL, C., IOVAN, E. — Malformațiile congenitale, cauză esențială a mortalității perinatale, Consfătuirea de Pediatrie, Galați, 15—16 sept., 1967, p. 141.

INSLEY, J. — Syndrome associated with a deficiency of part of the long arm of chromosome no. 18. *Arch. Child*, 1967, 42 : 140.

IONESCU, M., TUDOR, I., GRIGORESCU, P. — Frecvența malformațiilor congenitale și ereditare în maternitatea Pitești, în ultimii cinci ani. Consfătuirea de pediatrie, Galați. 1967, p. 143.

IONESCU, V., MAXIMILIAN, C. — Three sisters with gonadoblastoma and 46. XY karyotype, *J. Med. Genet.*, 1976.

IONESCU, B., SIMIONESCU, N., MAXIMILIAN, C. — Syndrome des „ovaires paupères", *Folia Endocrinol.*, 1967, 20, 1, 48.

ISHIGURO, T. — Alpha-fetoprotein in twin pregnancy, *Lancet*, 1973, 7 839, p. 1 214.

ISELBACHER, K. J., SCHEIG, R., PLOTKIN, G. R. and CAULFIELD, J. B. — Congenital beta-lipoprotein deficiency : an hereditary disorder involving a defect in the absorption and transport of lipids. *Medicine*, 1964, 43 : 347.

JAKOVCIC, S., FUHRMANN, W., DSIA, D. Y. — Essential familial hyperlipidemia in childhood. *Pediatrics*, 1964, 34 : 822.

JACKSON, T. M. — Congenital diaphragmatic hernia. *Arch. Surg.* 1967, 95 : 102.

JAFFE, E. R. — Hereditary hemolytic disorders and enzymatic deficiencies of human erythrocytes. *Blood*, 1970, 35 : 116.

JAMES, D. — First international conference for congenital malformations, New York, 1960.

JUGĂNARU, F., CREISEL, M., AIOANEI, M., JUGĂNARU, I. — Incidența malformațiilor congenitale în secția nou-născuți Suceava, 1962—1967. Consfătuirea de pediatrie, Galați, 1967, p. 144.

JERVIS, C. A. — Juvenile amaurotic idiocy. *Amer. J. Dis. Child.*, 1959, 97 : 663.

JEIGER, W., GIBBONS, J. E., WIGGLESWORTH, F. W. — Cor triatristum : clinical, hemodynamic and patologic studies : surgical correction in early life. *Pediatrics*, 1963, 31 : 255.

KAMPINE, J. P., BRADY, R. P., KANFER, J. N., FELD, M., SHAPIRO, D. — Diagnosis of Gaucher's disease and Niemann-Pick's disease with small samples of venous blood. *Science*, 1967, 155 : 86.

KARLBERG, P. — Certain aspects of the problem of perinatal mortality with special reference to the conditions existing in Sweden. *Courier*, 1967, vol. 17, nr. 5.

KAUFMANN, H. J. — New roentgen finding in pseudohypertrophic muscular dystrophy, *Amer. J. Roentgen.*, 1963, 89 : 970.

KAWSKAMI — Anomalies produced by trypan rot in amphibian development. *Excerpta Med.*, 1961.

KEEN, J. — The morphology of the skull in anencephalic monsters, *Excerpta Med.*, 1962.

KEILIN, V. — Pediatria nr. III, Moscova, Medghiz, 1958, p. 65.

KELEMEN, I. — Etiopatogenia malformațiilor congenitale, *Rev. Medicală (Tg. Mureș)*, 1964, nr. 2, p. 198.

KEYNES, G. — Large thyroglossal cyst, *Brit. J. Surg.*, 1960, 47 : 477.

KITE, J. H. — Torsion of the legs in young children. *Clin. Orthop.* 1960, 16 : 152.

KOHLER, H. G. — Congenital transverse defects of limbs and digits (intrauterine amputation). *Arch. Dis. Child*, 1962, 37 : 263.

KONO, R. — Experimental teratogenesis of rubella virus in rabbits. *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191.

KRAUS, B. S., CLARK, G. R., OKA, S. W. — Mental retardation and abnormalities of the dentition, *Amer. J. Ment. Defic.*, 1968, 72 : 905.

KWITKO, M. L. — Anterior segment anomalies. *Canad. J. Ophthal.*, 1968, 3 : 116.

KOZIREV, V. A. — *Pediatria*, 1960, nr. 3, p. 63.

LANDAU, W., BARRY, J. M., KOCH, R. — Arhianencephaly, *J. Pediat.*, 1963, 62 : 895.

LANGMAN, J. — Influence of excess vitamin A, on the formation of the cerebral cortex in the mammalian foetus, *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191, p. 57.

LANGMAN, J. — Embryologie médicale, Masson, Paris, 1965.

LAMPE și colab. — *Zbl. Gynäk.*, 1960, nr. 36.

LAMY, M. J., FREZAL, J. REY — *Ann. Pédiat. (Paris)*, 1961, 70/12, p. 556.

LARROCHE, J. C. — Histologic anomalies in the cerebellum, *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191, p. 57.

LAZĂR, L., BELAȘCU, M. — Alfa-fetoproteina în patologia obstetricală, Comunicare la U.S.S.M., Bistrița-Năsăud, 1974.

LEE, G. B., CULLEY, G. A., LAWSON, M. L., ADCOCK, L. L., KRIVIT, W. — Type II hyperlipoproteinemia in mother and twins, *Circ. Res.*, 1969, 39 : 183.

LEE, R. S., FREDRICKSON, D. S. — The use of paper electrophoresis in the diagnosis of hyperlipemia. *J. Clin. Invest.*, 1965, 44 : 1 968.

LELONG, M. S. A. — *Arch. franç. pédiat.*, 1959, vol. 16, nr. 10, p. 1 223.

LIEBMANN, S. D. — Ocular manifestations of Riley-Day syndrome familial autonomic dysfunction. *Arch. Ophthal.* 1956, 56 : 719.

LIS, E. T., PRUZANSKY, S. — Cleft lip and cleft palate : Surgical considerations, *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1956, 3 : 995.

LOBECH, C. C., HUEBNER, D. — Effect of age, sex and cystic fibrosis in the sodium and potassium of human sweat. *Pediatrics*, 1962, 30 : 172.

LOBEL, SIMCA, IOSIPESCU, BUTNAR — Obstetrică și ginecologie, 1956, nr. 2, p. 160.

LOPEZ FERNANDEZ, R. J. — Foetal malformations following administration of oral antibiotics, *Acta Ginec. (Madrid)*, 1965, nr. 16, p. 175.

LUNDIN, P. N., OLOW, I. — Polycystic kidneys in newborns, infants, and children, *Acta Paediat.*, 1961, 50 : 185.

LYMAN, F. L. — Phenylketonuria, Charles C. Thomas, Ed. Springfield, Illinois, 1963.

MACDONALD, W. B., FITCH, K. D., LEWIS, I. C. — Cockayne's syndrome, an heredo-familial disorder of growth and development, *Pediatrics*, 1960, 25 : 997.

MAROTEAUX, P., SPRANGER, J., WIEDEMANN, H. R. — Der metaropische Zwergwuchs. *Arch. Kinderheilk.*, 1966, 173 : 211.

MARTIN, L. W. — Management of esophageal anomalies. *Pediatrics*, 1965, 36 : 342.

MARTIUS, H. — Manual de obstetrică, ed. a VI-a, Ed. medicală, București, 1966, p. 670—677.

MAXIMILIAN, C. — Ereditatea şi malformaţiile congenitale, *Viaţa med. (Buc.)*, 1964, nr. 19, p. 130.

MAXIMILIAN, C. D., IOANIŢIU, ILIESCU I. — *Viaţa med. (Buc.)*, 1964, nr. 19, p. 1 301.

MAXIMILIAN, C., IONESCU, B., BUCUR, A. — Deux soeurs avec dysgénésie gonadique majeure, hypotrophie staturale, microcéphalie et caryotype 46, XX, *J. Génét. Hum.*, 1970, 18, 4, 365.

MENKES, J. H., HUEAR, P. L., GRAIG, J. M. A. — New syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics*, 1954, 14 : 462.

MENKES, B., SANDOR, S., DELEAN, M., ELIAS, S. — *Viaţa med. (Buc.)*, 1964, nr. 19, p. 1 265.

MENKES, B. — Cercetări de embriologie experimentală. Vol. I, Ed. Acad. R.P.R., 1958, p. 729.

MENKES, B. — Cercetări experimentale asupra rahischizisului, *Bull. Acad. R.S.R., St. Med.*, 1950, nr. 9, p. 1—10.

MENKES, B., ALEXANDRU, CONSTANTA, CHECIU, I. — Janus grün beim teratologischen Experiment, *Rev. Roum. Morph. Embryol.*, 1974, XIX, 2.

MENKES, B., DELEANU, M. — Sindactilia experimentală la embrionul de găină, Seria embriologie, 1964, vol. 1, partea a II-a.

MENKES, B., DELEANU, M. — Cercetări asupra efectelor redeschiderii rombencefalului şi asupra rolului lichidului ependimar în dezvoltarea creierului, *Timişoara Med.*, Anul II, 1957, nr. 3.

MENKES, B., ŞANDOR, ŞT. — Cercetări asupra reactivităţii complexului embrionar la infecţia tuberculoasă. Vol. III, 1956, nr. 3—4.

MENKES, B., ŞANDOR, ŞT., ELIAS, S., DELEANU, M. — Cercetări asupra formării somitelor. *Studii şi cercetări de embriologie şi citologie — Seria embriologie*, vol. 6, nr. 2, p. 129—152.

MENKES, B., ALEXANDRU, CONSTANŢA, TUDOSE, OLIMPIA — Studii asupra mişcărilor pre- şi postmitotice în neuroepiteliul tubului neural embrionar. Nota a II-a. *Studii şi cercetări de embriologie şi citologie — Seria embriologie*, 1968, vol. 5, nr. 1.

MENKES, B., ALEXANDRU, CONSTANŢA, CHECIU, I. — Experimentele Entwicklungshemmung der Gehirnblassen des Hühnerembryo mittels intraventrikulärer janus-grün Injektionen. *Rev. roum. d'Embryol.*, 1973, 10, 2, 141—147.

MENKES, B., ALEXANDRU, CONSTANŢA — Weitere untersuchungen über experimentelle gehirnblassenschrumpfung beim hühnerembryo, *Rev. roum. d'Embriol.*, 1973, 10, 1, 73—82.

MENKES, B., ALEXANDRU, CONSTANŢA, TUDOSE, OLIMPIA — Cercetări asupra mişcărilor pre- şi postmitotice ale neuroblaştilor tubului neural embrionar. *Studii şi cercetări de embriologie şi citologie — Seria embriologie*, 1967, vol. 4, nr. 1.

MENKES, B., PAVKOV, A., MIRCOV, OLGA — Comunicări interventriculare şi malformaţii ale vaselor arteriale mari obţinute experimental prin intoxicarea mezenchimului perifaringian la embrionul de găină. *Studii şi cercetări de embriologie şi citologie — Seria embriologie*, 1967, vol. 4, nr. 1.

MENKES, B., ALEXANDRU, CONSTANŢA, PAVKOV, A., MIRCOV, OLGA, TUDOSE, OLIMPIA — Efectul injecţiei de verde janus B în faringele embrionului de găină, asupra diferenţierii arcurilor vasculare şi a primordiilor din regiunea viscerobranhială. *Studii şi cercetări de embriologie şi citologie — Seria embriologie*, 1966, vol. 3, nr. 1, p. 81—115.

MENKES, B., DELEANU, M., ILIEŞ, A. — Studiu comparativ al unor zone de necroză fiziologică la embrionul de om, mamifere de laborator şi păsări. *Studii şi cercetări de embriologie şi citologie — Seria embriologie*, 1965, vol. 2, nr. 2, pag. 161—172.

MENKES, B., ŞANDOR, ŞT. — Heterogrefe tumorale la embrionul de găină. *Studii şi cercetări de embriologie şi citologie — Seria embriologie*, 1965, vol. 2, nr. 1, pag. 47—68.

MENKES, B., SANDOR, Ș. — Reacția mezenchimului în transplantări embrionare, *Morfologia normală și patologică*, 1964, vol. IX, nr. 1.
MELTZER, H. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1956, vol. 161, p. 1 253.
MEY, R. — *Zbl. Gynäk.*, 1958, vol. 80, p. 1 785.
McCRACKEN, J. S., GORDON, R. R. — Cri du Chat syndrome — a new clinical and cytogenetic entity, *Lancet*, 1965, 1 : 23.
McINTOSH, R., MARRITT, K. K., RICHARDS, M. R., SAMUELS, M. H., BELLOWS, M. — *Pediatrics*, 1954, 13, p. 505.
MILCU, ȘT. M., LUPULESCU, A. — *Stud. Cercet. Endocr.*, vol. VI, p. 3—4.
MILCU, ȘT. M., MAXIMILIAN, C. — *Viața med. (Buc.)*, 1964, nr. 19, p. 1 277.
MILCU, ȘT. M., MAXIMILIAN, C. — Genetica umană, Ed. științifică, București, 1966.
MILCU, ȘT. M. — Rolul hormonilor în geneza malformațiilor, *Viața med. (Buc.)*, 1964, vol. II.
MILCU, ȘT. M., MAXIMILIAN, C. — Ereditatea în patologia umană, Fiziologia normală și patologică, 1964, p. 99—107.
MILCU, ȘT. M., IONESCU, B., MAXIMILIAN, C. — Rolul anomaliilor gonozomiale în patologie. Consfătuirea de pediatrie, Galați, 1967, p. 21.
MILCU, ȘT. M., DĂNILĂ-MUSTER, ANETA — Endocrinologia ginecologică, Ed. Academiei R.S.R., 1968.
MILCU, ȘT. M., MAXIMILIAN, C., IOANIȚIU, D., CIOVÎRNACHE, M. — Aspects génétiques d'un village (Rudăria) du Banat. Akten des Anthropologischen Kongresse, Brno, 1965, p. 182.
MILCU, ȘT. M., GHERGA MEGREA, A., MILICESCU, V., MAXIMILIAN, C. — Die hereditäre Dentinogenesis imperfecta. *Mediz. Bild.*, 1968, 11. 1.
MILCU, ȘT. M., NEGUS, N., CIOVÎRNACHE, M., ISPAS, I., ILIESCU, I., NICU, M., MAXIMILIAN, C. — Quelques observations sur une famille à ectrodactylie. *Rev. Roum. Embriol. Cytol.*, 1965, 2, 1, 1.
MILCU, ȘT. M., IONESCU, B., MAXIMILIAN, C. — Disgenezia gonadală mixtă cu ovar. *St. Cercet. Endocrinol.*, 1969, 20, 1, 47.
MILCU, ȘT. M., FLOREA, I., AUGUSTIN, M., MAXIMILIAN, C. — Anorchidie à caryotype XY. *Ann. Endocr. Paris*, 1964, 25, 1.
MILCU, ȘT. M., MAXIMILIAN, C., MARINESCU, D. — Sfaturi genetice, Scrisul românesc, 1977.
MILLEN, J. V. — *Excerpta Med.*, 1963, Int. Congr., 64.
MIRESCU, A. — *Rev. Obstét. Ginéc.*, 1958, nr. 2, p. 135.
MODY, M. R., GALLEN, W. J., LEPLEY, D. — Total anomalous pulmonary venous drainage below the diaphragm, *Amer. J. Card.*, 1969, 34 : 575.
MOGA, A., BRUCKNER, I. — Medicina internă, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967.
MORARU, I., ANTOHI, S. — Introducerea în genetica moleculară, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1961.
MORROW, G. H., BARNESS, L. A., AUERBACH, V. H., DIGEORGE, A. M., ANDOT, T., NYHAN, W. L. — Observations on the coexistence of metylmalonic acidemia and glycinemia, *J. Pediat.*, 1969, 74 : 680, 690.
MOYA, FRANCK — *Am. J. Obst.*, 1962, vol. 84.
MUNSTER, F. R. G. — Seasonal variation in selected congenital malformations. *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191, p. 83.
NANA, A. — Curs chirurgie. Ed. didactică și pedagogică, București, 1965.
NEDELCU, E. — *Pediatria (Buc.)*, 1959, nr. 6, p. 553.
NEGRUȚIU, I. — Toxoplasmoza. Teză de dizertație, 1961, I.M.F. Tg. Mureș.
NEGRUȚIU, I., PIO, L., PAPILIAN, V. V. — Mortalitatea prenatală prin malformații congenitale. Comunicare la U.S.S.M., Cluj, 1975.
NICOLAU, I., GOLDIȘ, GH. — Anomaliile hemolitice. Ed. medicală, București, 1968.
NICOLAU, CL. — Cercetări de genetică. Ed. didactică și pedagogică, București, București, 1965, p. 197—205.

NICOLAU, I., BALABAN, I. — *Pediatria (Buc.)*, 1959, nr. 6.
NICKEL, W. R., GIATT — Pigmented nevi, melanoma, and leptomeningeal melanocytosis. *Arch. Derm.*, 1965, 91 : 100.
NIXON, H. H. — Imperforate anus. În British Surgery Practice and Surgery Progress. Butterworths, London, 1961.
NURVERT, I., MUNTEANU, F. — Vasculopatiile placentare și patologia fetală, *Rev. Obstét. Ginéc.*, 1969, nr. 3, p. 291.
ODOR, JANEWAY, D. L., PEARCE, R., L. A., RAVENS, J. R. — Progressive myoclonus epilepsy : II. Studies of ultrastructure. *Arch. Neurol.*, 1967, 16 : 583.
ORLOV, G. A. — *Akuș. i Ghinek.*, 1958, nr. 3, p. 43.
PARHON, C. I., BĂLĂCEANU, M., ALBU, N. — Endocrinologie embrionară, Ed. Acad. R.P.R., București, 1960.
PĂDURILEANU, M. — Muncitorul sanitar, 1963, nr. 22, p. 2.
PANIGEL, M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, vol. 84.
PALLOEZ, M. — *Gynek. et Obst.*, 1956, vol. 55.
PATER, E. și colab. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, vol. 90, 7, 2, p. 985.
PASSARGE, E. — The genetics of Hirschsprung's disease. Evidence for heterogeneous etiology and a study of 63 families. *New Engl. J. Med.*, 1967, 276 : 138.
PASCU, H., ALEXANDRESCU, M., PASCU, G. — Algoritmul mecanismului malformativ. Consfătuirea de pediatrie, Galați, 1967, pag. 147.
PAULSON, G. W., LYLE, C. B. — Tuberous sclerosis. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 1966, 8, 571.
PAVKOV, A., MIRCOV, OLGA — Producerea experimentală a unor malformații ale feței prin administrarea intraorală de verde Janus B la embrionul de găină. *Studii și cercetări de embriologie și citologie — Seria embriologie*, 1968, vol. 5, nr. 1.
PEDERSEN, L. M., TYGSTRUP, J. PEDERSEN — Congenital malformations in New York infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complication, *Lancet*, 1966, vol. 5, nr. 1 124.
PERLSTEIN, M. A., GIBBS, E. L., GIBBS, F. A. — The electroencephalogram in infantile cerebral palsy. *Amer. J. Phys. Med.*, 1955, 34 : 477.
PERRY, T. L., HANSEN, S., LOVE, D. L. — Serumn carnosinase deficiency in carnosinaemia, *Lancet*, 1968, 1 : 1 229.
PETTAY, O. — *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191, p. 70.
PIATT, A. D., ERHARDT, G. A. and J. S. — Benign osteopetrosis. *Amer. J. Roentgen.*, 1956, 76 : 1 119.
PITIȘ, M. — *Munca sanitară*, 1958, nr. 2, p. 147.
POPA, I., CURTEANU, G., COSTA, A., A., KENDE, L., HERSCOVITS, GH., VARVAS, C. — Conf. națională de obstetrică-ginecologie, 1965, p. 79.
POPA, I., CURTEANU, G., PURJE, GH., BURDESCU, N. — Observații medico-sociale asupra mortalității neonatale precoce, Comunicare la U.S.S.M., Oradea, 1967.
POPESCU, D., LAMBRESCU, A., TEODORESCU, M. — *Obstet.-Ginec. (Buc.)*, 1954, nr. 3, p. 82.
POPESCU, M. — Teza de absolvire, I.M.F., Cluj, 1961.
POPESCU, NUBERT, GIURGIU, TEODORESCU, MOISE — *Timișoara Med.*, 1958, nr. 3—4, p. 293.
PRAGOI, SZIGETI, SANDOVICI — *Pediatria*, 1953, nr. 4, p. 55.
PREDA, B., REPCIUC, E. — Embriologia, Sibiu, 1945.
PURVES, L. R., BRANCH, W. R., BOES, E. G. M. — Alpha-fetoprotein as a diagnostic aid, *Lancet*, 1973, 7 810, p. 1 007.
RADACOVICI, E., ATANASIU, M. — *Microbiol., Parazitol., Epidemiol (Buc.)*, 1959, nr. 4, p. 330.
RAICU, P., BRATASIN, S. — Genetica în actualitate, Ed. științifică, București, 1966.

RELLY, P. J., LEEMING, JOAN, M., FRASER, P. — Craniosynostosis in the rachitic, *J. Pediat.*, 1964, 64 : 396.
RENAUART, A. W. — Screening for inborn errors of metabolism associated with mental deficiency or neurologic disorders or both. *New Engl. J. Med.*, 1966, 274 : 384.
BETHORE, M. O. — Influence des raillons X et radiations atomiques sur le patrimoine héréditaire humain. Ed. G. Doin, Paris, 1957.
RICJHAM, P. — Rupture of exomphalos and gastroschisis, *Arch. Dis. Child.*, 1963, 38 : 138.
RIGA, TH., IFRIM, M. — Cercetări de genetică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1965, p. 614—634.
RIGA, TH., IFRIM, M. — Micromelia chondrodistrofică, U.S.S.M., 1965.
RIGA, TH., IFRIM, M. — Considerații asupra unor malformații multiple, *Rev. Embriologie*, Timișoara, 1963.
RIORDAN, D. C. — Congenital absence of the radis. *J. Bone Jt. Surg.*, 1955, nr. 37-A, p. 1 129—1 140.
RIOS, J. C., WALSH, B. J., MASUMI, R. A., SIME, A. J., EWY, G. A. — Congenital pulmonary artery branch stenosis, *Amer. J. Cardiol.*, 1969, 24 : 318.
ROMNEY, S. L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1951, vol. 61.
ROSKOWSKI, L., KIETLINSKA, Z. — Congenital malformations indirect causes of congenital malformations and an analysis of 212 Cases. *Ginecologia (Basel)*, 1965, nr. 1, p. 159.
ROSENBERG, L. E., LILLJEQVIST, A. C., HSIA, Y, E. — Methylmalonic aciduria. *New Engl. J. Med.*, 1968, 278 : 1 319.
ROSENBERG, L. E., DURANT, J. L., ELSAS, L. J. — Familial glycinuria. An inborn error of renal tubular transport. *New Engl. J. Med.*, 1968, 278 : 1 407.
ROSENTHAL, I. R., MARKOWITZ, A. S., MEDENIS, R. — Immunologic incompetence in atayis-telangiectasis. *Amer. J. Dis. Child*, 1965, 110 : 69.
ROYER, P., HABIB, R., MATHIEU, H., COURTECUISSE — Réduction du nombre et hypertrophie des nephrons chez l'enfant. *Ann. Pédiat.*, 1962, 9 : 133.
RUBEN, R. J., TORIYAMA, M., DISCHE, M. R., BRANSILVER, B., DALY, J. F. — External and middle car malformations associated with mandibulo-facial dysostosis and renal abnormalities : a case report. *Ann. Otol.*, 1969, 78, 3, p. 605.
RUDDER, B. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1959, nr. 40, p. 1 809.
RUSESCU, V., POPESCU — *Viața med. (Buc.)*, 1959, nr. 3, p. 193.
RYAN, M. D. — *Am. J. Obst. and Gynek.*, 1962, vol. 84.
SĂLĂGEAN, V., GÎNDEA, C., PORUMB, V. — Incidența avorturilor, nașterilor premature și malformațiilor in mediul toxic cu acetonă și plumb. Comunicare la U.S.S.M., Cluj, 1956.
SĂLĂGEAN, V., NEGREA, S. — Considerații clinice etiopatogenice și de profilaxie pe 133 cazuri, Comunicare la U.S.S.M., Cluj, 1956.
SĂLĂGEAN, V. — Teză de doctorat, 1970.
ȘANDOR, ȘT. — Rolul factorilor exogeni în teratogeneză (Referat general), *Stud. cercet. șt. med.*, 1963, vol. X.
ȘANDOR, AMELS, DOINA — A contribution to the methodology of teratological screening : multiphasic screening. *Rev. Roum. Embryol. Cytol. — Série d'embryologie*, 1972, vol. 9, nr. 1, p. 67—71.
ȘANDOR, S., AMELS, DOINA — The action of aethanol of the prenatal development of albino rats. *Rev. Roum. Embryol. Cytol. — Série d'embryologie*, 1971, vol. 8, nr. 2, p. 37—43.
ȘANDOR, S. — Acțiunea alcoolului etilic asupra dezvoltării embrionului de găină. *Studii și cercetări de embriologie și citologie*, 1968, vol. 5, nr. 2.
ȘANDOR, S., ELIAS, ȘT. — Acțiunea alcoolului etilic asupra dezvoltării embrionului de găină. *Studii și cercetări de embriologie și citologie — Seria embriologie*, 1966, vol. 3, nr. 2, p. 139.
SCHMITZER, G. — Rolul radiațiilor în embriologie și patologie perinatală, *Viața med. (Buc.)*, 1964, nr. 19, p. 1 323.

SCOTT, J. S. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 83 : 185.
SCRIVER, C. R. — Nartnup disease. A genetic modification of intestinal and renal transport of certain neutral alpha-aminoacids, *New Engl. J. Med.*, 1965, 273 : 530.
SCHULLINGER, J. N., AMOURY, R. A., BERDON, W. S. — Malformations of the anus and rectum, *Surg. Clin. N. Amer.*. 1965, 45 : 1 253.
SIBLEY, W. L. Jl., LYNN, H. B., HARRIS, L. E. — Infantile umbilical hernia *Minn. Surg.*, 1964, 55 : 462.
SILVERMAN, F. N. — Dysplasies epiphysaires : entité protéiforme. *Ann. Radiol.* 1961, 4 : 833.
SINYKIN, M. B. — *Obst. and Gynec.*, 1968, 12 : 78.
SFART, RADACOVICI — *Viața med. (Buc.)*, 1958, nr. 11, p. 141.
SMITH, D. W. — The 18 trisomy and D trisomy syndromes. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1963, 10 : 389.
SMITH, J. L., STOWE, F. R. — The Pierre Robin syndrome. Glossoptosis, micrognatia and cleft palate. A review of 39 cases, with emphasis on associated ocular lesions, *Pediatrics*, 1961, 27 : 128.
SOLOMONS, C. C., GOODMAN, S. I., RILEY, C. M. — Calcium in the treatment of primary hyperoxaluria. *New Engl. J. Med.*, 1967, 276 : 207.
SPENCER, R. — The various patterns of intestinal atresia. *Surgery*, 1968, 64 : 661.
STĂNCULESCU, F., ZAHARIA, M. — *Morfologia normală și patologică*, 1967, nr. 5, p. 437.
STĂNESCU, V., MAXIMILIAN, C., FLOREA, I., STĂNESCO, R., IONESCO, V., IOANIȚIU, D. — Syndrome héréditaire dominant, réunissant une dysostose cranio-faciale de type particulier, une insuffisance de croissance d'aspect chondrodystrophique et un épaississement massif de la corticale des os longs. *Rev. Franç. Endocr. Clin.*, 1963, 4, 3, 219.
STĂNESCU, V., MAXIMILIAN, C., FLOREA, I., CIOVÎRNACHE, M. — Trois soeurs avec dysgénésie gonadale pure et caryotype XY. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1968, 29, 4, 449.
STEPANOV, L. G. — *Akuș. i Ghinek.*, 1956, nr. 1, p. 64.
STRAUSS, R. G., EST, P. J., SILVERMAN, F. N. — Unilateral proptosis in cystic fibrosis. *Pediatrics*, 1969, 43 : 297.
STREJA, I., KUN, GH. — *Obstet. gynec. (Buc.)*, 1959, nr. 3, p. 261.
SWENSON, O. — Diagnosis and treatment of inguinal hernis. *Pediatrics*. 1964, 34 : 412.
TAINDEL, CLAUDIU — *Munca sanitară*, 1959, nr. 3, p. 193.
TASSAKI, I. — Pathological anatomical studies on cranial anomalies on the human anencephalic foetus and newborn. E.M.C., 1954.
TAYLOR, A. I. — Patau's Edward's and Cri du chat syndrome. A tubulated summary of current findings, *Develop. Med. Child. Neurol.*, 1967, 9, 73.
TEHOBRENTSKY, C. — *Press. Méd.*, 1967, vol. 75, nr. 38.
TEMTAMY, S. A. — Carpenter's syndrome : Acrocephalopolysyndactyly. An autosomal recessive syndrome, *J. Pediat.*, 1966, 69 : 111.
TERNOVSKI — Chirurgie infantilă, Ed. medicală, 1952.
TCHOBRONTSKY, C. — *Press. Méd.*, 1967, vol. 75, nr. 40.
THALHAMMER, O. — *Wien. klin. Wschr.*, 1953, vol 65, p. 1 001.
TISSERAND-PERRIER — Encyclopédie médico-chirurgicale, obstétrique, 5 027.
TOADER, CORNEL — Curs chirurgie, Ed. Dacia, 1975.
TOBIN, F., REID, N. C., TALBERT, R. W., SCHUSTER, M. M. — Non-surgical test for the diagnosis of Hirschsprung's disease, *New Engl. J. Med.*, 1968, 278 : 188.
TSCHERNE, E. — *Wien. Klin. Wschr.*, 1957, 64, 44, 843.
TUCHMANN-DUPLESIS, H. — *Gynec. et Obstét.*, 1959, vol. 58, nr. 1.
TUCHMANN-DUPLESIS, H., MERCIER PAROT, L. — *Lancet*, 1963, II, 408.
TURPIN et LEJENE — *Presse Méd.*, 1963, XXI, 20, p. 1 325.
TURPIN, R. — *Presse Méd.*, 1955, 41, 857.
VAN DER LEULEN, J. C. — Hypospadias and cryptospadias, *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191.
VASILIU, T. — Manual de anatomie patologică clinică, 1946, p. 578—587.

VEREANU, D., PESAMOSA, AL. — Aspecte şi probleme ale chirurgiei malformaţiilor congenitale şi ereditare. Consfătuire de pediatrie, Galaţi, 15—16 sept. 1967, p. 110.
VESBIANU, E. — Teză de diplomă, I.M.F., Cluj, 1961.
VINŢI, I. — Necesitatea amplificării preocupărilor profilactice în ginecologie şi obstetrică, *Clujul medical*, 1966, 38, nr. 4.
VINŢI, I. şi colab. — Consideraţii asupra unui monstru anencefal. U.S.S.M., Cluj, 1956.
VOGT, B. W., ARONSON, S. M., SAUFER, A. — Fructose-1-phosphate aldolase deficiency in Tay-Sachs disease. *Amer. J. Med.*, 1964, 36 : 481.
VOICULESCU, M., GOLĂESCU, M. — *Obstet.-Gynec. (Buc.)*, 1956, nr. 5, p. 370.
VLAD MICU, S. — Teză de absolvire, I.M.F., Cluj, 1961.
WARKANY, J. — Etiology of congenital malformation, *Advanc. Pediat.*, 1947, nr. 2, p. 1.
WARKANY, J. — *Pediatrics*, 1957, vol. 19, p. 725.
WARKANY, J., BEAUDRY, P. H., HORNSTEIN, S. — *J. Dis. Child.*, 1959, vol. 97, p. 274.
WARTAPETOVA — *Akuş. i Ghinek.*, 1964, nr. 5.
WASSERMAN, L. — *Viaţa med.*, 1964, 19 : 1 329.
WASSERMAN, L. şi colab. — *Stud. cercet. Inframicrobiol. şi parazitol.*, 1956, vol. VII, nr. 1, 2, p. 204.
WAYSON, E. E., GARNJOBST, W., CHANDLER, J. J., PETERSON, C. H. — Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula : lessons of a quarter century experience. *Amer. J. Surg.*, 1965, 110 : 162.
WILLIAMSON, E. M. — A family study of atrial septal defecti Wessex. *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191.
WILKIN — Pathologie du placenta, Paris, Masson, 1966.
WILKINSON, J. A. — Prime factors in the etiology of congenital disease, *J. Bone Jt. Surg.*, 1963, nr. 45-B.
WILLIAMS, J. P. G. — Inhibition of dezoxyribonucleic acid synthetis following administration of thalidomide, *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191.
WILLIS, R. A. — The borderland of embriology and pathology, Ed. Butterworth, Londra, 1962.
WINCKE, L. — Über die mangelhafte Ausbildung des Vorderhalses bei Anencephali und ihre entwicklungsgeschichtliche Grundlage. *Anat. Anz.*, 1968, 123, 1—25.
WINESATT — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, vol. 84.
WEXLER, T., NICULESCU, N., SCHWARTZENBERG, T. — Distribuţia grupelor sanguine AB0 şi Rh în malformaţii congenitale, *Rev. Obst. Ginec.*, 1969, nr. 2, p. 151.
WLADY, N. J., BROCK, H. J., BONNAR, J. — Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal serum-alpha-fetoprotein measurement, *Lancet*, 1974, 7 861, p. 765—767.
WOODY, N. C., ONG, E. B., PUPENE, M. B. — Paths of lysine degradation in patients with hyperlysinemia, *Pediatrics*, 1967, 40 : 986.
WOOLAM, D. H. M., MILLEN, J. W. — Ciba Found Symposium on Congenital malformations, London, 1960, 158.
WORCESTER, J., STEVENSON, S. S., RICE, R. G. — *Pediatrics*, 1950, nr. 6, p. 208.
WUEST, H. M. — The relationship between chemical and teratogeny in the thalidomide field. *Excerpta Med.*, 1969, nr. 191.
YOUNG, D. G., WILKINSON, A. W. — Abnormalities associated with neonatal duodenal obstruction, *Surgery*, 1968, 63 : 832.
ZAŢEPIN — Ortopedie. Ed. medicală, 1952.
ZELLWEGER, H. — Chromosomal aberations and their significance for ophthalmo-otorhinolaryngology. *Trans. Acad. Ophthal. Otol.*, 1965, 69 : 33.
ZIECHENK, — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961.
ZITER, F. A., BRAY, P. F., MADSEN, J. A., NYHAN, W. L. — The clinical findings in a patient with nonketonic hyperglycinemia, *Pediat. Res.*, 1968, 2 : 250.

MALFORMATION RISK IN HUMAN REPRODUCTION

SUMMARY

The actuality of the problem of human reproduction and the complexity of its biologic, medical and social implications are unanimously acknowledged. At the recent World Conference on Population, held at Bucharest, this was the central problem on which, like on a huge valency, the confrontations are finally the conclusions regarding the present and prospective human populations have been focused.

The monograph "Malformation risk in human reproduction" treats of a pathological aspect of reproduction, which is of a peculiar interest in the curative-prophylactic attendance and in the biologic control of fertility and natality.

In the structure of the book, the first chapter deals with the biologic, social and psycho-affective aspects in the prophylaxis of human reproduction risks. Thus, the main problems necessary to a thorough information preparing for the expositive approach of malformations are examined.

As regards this introductive chapter, the original and complex conception of the authors concerning the phenomena of human reproduction should be emphasized ; they suggest, according to this conception, that the biologic and medical investigation should be achieved, by studying what they call the biologic fund of the genitors the physical-social background and the psycho-affective component of the gravida. In a fully justified way, the authors consider that the participation in this determination of the gynecologist, of the obstetrician with a modern vision of his own speciality, of the general practitioner with a more adequate information than he possesses in most cases, as well as of a heredo-pathologist, is compulsory for setting up the prophylactic conclusions regarding the malformation risk.

The analytical presentation of the most frequent malformations, based on numerous original data, is preceded by a welcome informative account of the biology of seminal cells, fertility and embryogenesis, necessary to understand the risk and the production mechanism of malformations.

The generic term "malformation syndrome", adopted in order to include the totality of malformations, draws the attention to the factors and conditions common to any terato-

logic process and the classification of development impairments according to exogenous or endogenous causal agents offers essential criteria for the diagnosis, the prognosis and the prenuptial advice.

Taking into account the considerable number of malformations, especially genetic, their analytical presentation implies great difficulties, because an exhaustive description is an impossibility. Based on their personal experience, authors solve favourably this requirement, avoiding in this way the inflation through redundancy of information ; the thorough embryologic substantiation renders easier the comprehension of the clinical aspects of malformations.

Of a peculiar utility is the final chapter dealing with genetic counsels. In this case, also, only the guiding elements of this difficult operation are outlined and its exigency, as well as the high responsibility of the physician who sets up a genetic counsel are emphasized ; the concrete methodology of the carrying out of the genetic counsel in conditions of highest efficiency is described.

Through the quality of the informative material, through its correct systematization, through the manner in which problems are dealt with on the basis of a validated personal experience, the book offers an efficient information in embriology and teratology, on the one hand, and in the prophylactic practice of the malformation risk, on the other one, and addresses itself both to the general practitioners and to the researchers preoccupied with the production pathology and with the understanding of these phenomena which ensure in their normality the continuity of the human kind.

«РИСК НЕДОСТАТКОВ В ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЧЕЛОВЕКА»

РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы воспроизведения человека и комплексность её биологических, медицинских и социальных последствий получили всеобщее признание. На недавно проведенной в Бухаресте всемирной конференции о населении воспроизведение человека составило центральную проблему, вызвавшую выступления и заключения о человеческом населении в настоящий момент и в перспективе.

Монография «Риск недостатков в воспроизведении человека» рассматривает патологический аспект воспроизводства, представляющий особый интерес для лечебно-профилактической помощи и биологического контроля плодородия и рождаемости.

В первой главе книги описаны биологические, социальные и психоаффективные аспекты профилактики риска в воспроизведении человека. При этом рассматриваются основные проблемы, необходимые основательной подготовительной информации для описания недостатков. В изложении этой вводной главы следует подчеркнуть оригинальную и комплексную концепцию авторов о явлениях воспроизведения человека, в соответствии с которой предлагается биологическое и медицинское исследование посредством изучения биологического фонда родителей, физической социальной обстановки и психоаффективной компоненты беременной. При этом определены вполне справедливым обязательным для профилактических заключений о риске недостатка считается участие гинеколога, акушера с современной концепцией о своей специальности, лучше осведомленного чем в большинстве случаев врача общего профиля, и специалиста по наследственной патологии.

Аналитическому описанию наиболее частых недостатков по многочисленным оригинальным данным предшествует, необходимое для понимания риска и механизма возникновения недостатков ориентировочное изложение биологии семенных клетов, плодовитости и эмбриогенеза.

Принятие общего термина «синдром недостатка», охватывающего совокупность недостатков, обращает внимание на общие каждому тератологическому процессу факторы и усло-

вия, в то время как классификация нарушений развития по причинным экзогенным или эндогенным факторам дает существенные критерии для диагностики, прогноза и предбрачного совета.

Учитывая значительное число врожденных, в частности генетических недостатков, их аналитическое рассмотрение значительно осложняет отбор, т.к. исчерпывающее перечисление не представляется возможным. Используя личный опыт авторы дают положительное решение этому требованию, избегая тем самым излишнюю информацию; хорошая эмбриологическая обоснованность облегчает понимание клинических аспектов недостатков.

Особо полезной представляется последняя глава, посвященная генетическим советам. Здесь также намечаются лишь ориентировочные элементы этой сложной операции и справедливо подчеркивается её требовательность и большая ответственность врача, разрабатывающего генетический совет; описывается конкретная методология осуществления генетического совета в условиях максимальной эффективности.

Качество информационного материала, его целесообразная систематизация, подход к проблемам с позиций большого личного опыта предоставляют одновременно эффективную информацию как в области эмбриологии и тератологии, так и в практике профилактики риска недостатков. Книга предназначается для практических врачей и исследователей, занимающихся патологией воспроизводства и желающих понять эти явления, которые, при нормальном течении, обеспечивают продолжение человеческого рода.

Redactor carte: **dr. G. Algeorge**
Tehnoredactor: **N. Panaitide**

Bun de tipar la 22.05.1978. Format: 16/70×100
Hîrtie scris I A 70 × 100/49 Coli tipar: 29.
Tiraj: 8475 ex. (8400 + 75 S.P.)

c 469 — Tiparul executat la I. P. INFORMAȚIA, București, str. Brezoianu nr. 23—25,

Lei 38